

# *Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumab)*

*w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem  
w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego  
z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową*

***Analiza ekonomiczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2015**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	7
Streszczenie .....	9
Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	14
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. ....	18
1. Analiza ekonomiczna .....	20
1.1. Cel analizy .....	21
1.2. Problem decyzyjny .....	21
1.2.1. Populacja .....	21
1.2.2. Oceniana interwencja.....	22
1.2.3. Komparatory.....	22
1.2.4. Punkty końcowe .....	25
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Perjeta® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją.....	25
1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) .....	26
1.3. Metodyka i założenia analizy.....	27
1.3.1. Strategia analityczna .....	27
1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	27
1.3.3. Perspektywa analizy .....	28
1.3.4. Horyzont czasowy.....	28
1.3.5. Dyskontowanie .....	29
1.3.6. Model ekonomiczny .....	29
1.3.7. Zestawienie parametrów modelu .....	31
1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty.....	32
1.3.9. Modelowanie przeżycia.....	34
1.3.9.1. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	34
1.3.9.2. Przeżycie całkowite.....	38
1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia.....	44
1.3.10.1. Przegląd systematyczny.....	45
1.3.10.2. Użyteczności przyjęte w modelu .....	67
1.3.11. Analiza kosztów i zużytych zasobów .....	72
1.3.11.1. Koszty interwencji.....	75
1.3.11.1.1. Koszt pertuzumabu (Perjeta®) .....	75

1.3.11.1.2.	Koszt trastuzumabu.....	76
1.3.11.1.3.	Koszt docetakselu.....	77
1.3.11.1.4.	Dawkowanie leków w schematach .....	78
1.3.11.1.5.	Koszt cyklu leczenia .....	80
1.3.11.1.6.	Czas trwania leczenia PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC.....	82
1.3.11.2.	Koszt podania leków .....	84
1.3.11.3.	Koszty monitorowania.....	88
1.3.11.4.	Koszty leczenia działań niepożądanych .....	88
1.3.11.5.	Koszty po wystąpieniu progresji choroby.....	90
1.3.11.6.	Koszty pośrednie oceniane z perspektywy społecznej.....	93
1.3.12.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej .....	95
1.3.13.	Walidacja modelu.....	98
1.3.13.1.	Walidacja wewnętrzna .....	98
1.3.13.2.	Walidacja konwergencji.....	99
1.3.13.3.	Walidacja zewnętrzna.....	99
1.4.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	102
1.4.1.	Metodyka.....	102
1.4.1.1.	Cel .....	102
1.4.1.2.	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	102
1.4.1.3.	Źródła danych wtórnych.....	102
1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	103
1.4.2.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	104
1.5.	Wyniki analizy podstawowej .....	108
1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....	109
1.5.1.1.	Zestawienie kosztów .....	109
1.5.1.1.1.	Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	109
1.5.1.1.2.	Perspektywa społeczna .....	110
1.5.1.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych .....	111
1.5.2.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC) .....	114
1.5.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	114
1.5.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	115

1.5.3.	Analiza progowa .....	117
1.5.3.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	117
1.5.3.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	117
1.6.	Analiza wrażliwości.....	118
1.6.1.	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	118
1.6.2.	Wyniki analizy wrażliwości dla CUA.....	121
1.6.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	121
1.6.2.1.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).....	121
1.6.2.1.2.	Perspektywa społeczna .....	124
1.6.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	126
1.6.2.2.1.	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).....	126
1.6.2.2.2.	Perspektywa społeczna .....	129
1.6.3.	Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji.....	131
1.6.3.1.	Zestawienie kosztów .....	131
1.6.3.2.	Zestawienie wyników zdrowotnych .....	132
1.7.	Dyskusja.....	133
1.8.	Ograniczenia analizy .....	137
1.9.	Wnioski końcowe .....	138
2.	Piśmiennictwo .....	140
3.	Załączniki .....	146
3.1.	Kryteria kwalifikacji do leczenia pertuzumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPL Perjeta® 2015).....	146
3.2.	Estymator Kaplana-Meiera czasu przeżycia (OS, PFS i TTOT).....	147
3.3.	Ceny urzędowe oraz refundacja aktualnie refundowanych preparatów z zakresu programów lekowych i chemioterapii, stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi (MZ 23/04/2015; Komunikat DGL 25/05/2015) .....	151
3.3.1.	Leki dostępne w ramach programu lekowego .....	151
3.3.1.1.	Trastuzumab .....	151
3.3.1.2.	Lapatynib .....	151
3.3.2.	Leki stosowane w ramach chemioterapii .....	151

3.3.2.1.	Kapecytabina .....	151
3.3.2.2.	Cisplatyna .....	153
3.3.2.3.	Cyklofosamid .....	154
3.3.2.4.	Docetaksel .....	154
3.3.2.5.	Doksorubicyna .....	155
3.3.2.6.	Epirubicyna .....	156
3.3.2.7.	Etopozyd .....	157
3.3.2.8.	Fluorouracyl.....	158
3.3.2.9.	Gemcytabina.....	158
3.3.2.10.	Mitomycyna.....	160
3.3.2.11.	Paklitaksel.....	160
3.3.2.12.	Winorelbina .....	161
3.4.	Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków [REDACTED] .....	163
3.5.	Oszacowanie kosztów po progresji choroby [REDACTED] .....	187
3.5.1.	2. linia leczenia .....	187
3.5.1.1.	Lap+Kap (analiza podstawowa) .....	187
3.5.1.2.	Standardowa CTH (analiza wrażliwości) .....	187
3.5.2.	3. linia leczenia .....	188
3.6.	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu .....	190
3.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	193
3.8.	Spis tabel .....	194
3.9.	Spis wykresów .....	199

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaike
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AFT</b>	modele z przyskalowanym czasem życia (z ang. <i>accelerated failure time model</i> )
<b>AOTMI</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
<b>AUC</b>	pole pod wykresem krzywych (z ang. <i>area under the curve</i> )
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>BC</b>	rak piersi (z ang. <i>breast cancer</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i> )
<b>BSA</b>	powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i> )
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i> )
<b>CEA</b>	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>ERG</b>	Evidence Group Review
<b>FEC</b>	Skojarzenie fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HUI</b>	<i>Health Utility Index</i>
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IPD</b>	dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i> )
<b>IRF</b>	niezależna jednostka kontrolna (z ang. <i>independent review facility</i> )
<b>ITT</b>	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>Kap</b>	kapecytabina
<b>KM</b>	estymator Kaplana-Meiera
<b>Lap</b>	lapatynib
<b>TRAS+DOC</b>	schemat leczenia skojarzonego z lapatynibu I kapecytabiny
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i> )
<b>MBC</b>	rak piersi przerzutami (z ang. <i>metastatic breast cancer</i> )

mc.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NF	fluorouracyl w skojarzeniu z winorelbina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
pc.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> )
PERT	pertuzumab
PFLY	lata życia wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free life years</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PPS	przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i> )
PR	odpowiedź częściowa (z ang. <i>partial response</i> )
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
QoL	jakość życia (z ang. <i>quality of life</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDI	względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	stabilna choroba (z ang. <i>stable disease</i> )
SG	metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (z ang. <i>Standard Gamble</i> )
SRE	powikłania kostne (z ang. <i>skeletal related events</i> )
STA	<i>Single Technology Appraisal</i>
TRAS	trastuzumab
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i> )
TTOT	czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time-to-off treatment</i> )
VAS	wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )



## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (schemat PERT+TRAS+DOC), stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii w ramach choroby przerzutowej, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta® 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

#### Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny, pierwotnie skonstruowany na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu w 2013 roku (*MAHTA 2013*)<sup>1</sup>. Struktura i założenia oryginalnego modelu zostały dwukrotnie zweryfikowane i potwierdzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: w ramach analizy weryfikacyjnej raportu Wnioskodawcy (*AOTM-DS-4351-8/2013*), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® pod kątem nowej, pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r (*AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014*).

W modelu zdefiniowano wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne: okres wolny od progresji

<sup>1</sup> Model poddany ocenie przez AOTM w ramach procesu o objęcie refundacją leku Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu zaawansowany rak piersi (AWA o Nr: *AOTM-DS-4351-8/2013*).

choroby (PFS), okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS) i zgon. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 21 dni. Dane dotyczące kluczowych parametrów efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji – czasu całkowitego przeżycia (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do zakończenia leczenia (TTOT) oraz częstości działań niepożądanych 3.-4. stopnia pochodziły z badania rejestracyjnego III fazy *CLEOPATRA*, jedynej próby z randomizacją włączonej do analizy klinicznej leku Perjeta® w rozważanym wskazaniu (*Perjeta® AK 2015*). Model farmakoekonomiczny skonstruowano w programie *TreeAge Pro 2012*.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO.

Ocenę ekonomiczną produktu Perjeta® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym z zastosowaniem pertuzumabu, obejmującej dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego, z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (schemat PERT+TRAS+DOC).

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*Perjeta® APD 2015*), uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę i opinie ekspertów w dziedzinie onkologii, a także dostępność dowodów klinicznych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania, co zostało zweryfikowane uprzednio przez AOTMiT oraz Ministerstwo Zdrowia, i ostatecznie biorąc pod uwagę [REDACTED]

[REDACTED] jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie trastuzumabu w

skojarzeniu z docetakselem (schemat TRAS+DOC), który jest jednocześnie technologią medyczną zalecaną przez wytyczne, najbardziej skuteczną w danym wskazaniu oraz technologią, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię. Odstąpiono natomiast od przeprowadzenia porównania pertuzumabu z terapią lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap), gdyż w

[REDACTED]

[REDACTED] porównanie z tym potencjalnym komparatorem nie stanowi podstawy do wnioskowania o zasadności refundacji pertuzumabu. Należy także zaznaczyć, że ze względu na ograniczenia istniejącego programu leczenia raka piersi, zastosowanie schematu Lap+Kap w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi w Polsce ogranicza się do chorych z uogólnioną wznową po uprzedniej terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu. Populacja, w której alternatywę dla zastosowania pertuzumabu stanowiłby schemat Lap+Kap, jest dodatkowo ograniczona kryteriami do zastosowania pertuzumabu w tym wskazaniu (odstęp co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego TRAS).

Analizę ekonomiczną produktu Perjeta® wykonano techniką kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY).

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, uznany za akceptowalne przybliżenie horyzontu dożywnotnego. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P). Obliczenia przeprowadzono dodatkowo z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów ograniczenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa wynikających z przedwczesnej umieralności chorych.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdro-

wia, uwzględniając następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty działań niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji choroby.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® obejmują instrument dzie-

lenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kalkulację kosztów jednostkowych leków przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS). [REDACTED]

[REDACTED]

W kalkulacjach zużycia zasobów związanych z podaniem leków oraz leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty społeczne oszacowano w oparciu o dane GUS (PKB, wskaźniki zatrudnienia kobiet) oraz dane NFZ dotyczące

struktury wiekowej chorych leczonych na raka piersi w Polsce.

Modelowanie przeżycia (całkowitego - OS i wolnego od progresji – PFS) oraz czasu leczenia porównywanymi interwencjami (TTOT) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych poszczególnych pacjentów z badania CLEOPATRA. W analizie podstawowej wykorzystano modele log-logistyczne dla OS, PFS i TTOT, charakteryzujące się generalnie najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych i akceptowalną projekcją długookresowych przeżyć. Alternatywne typy krzywych, w szczególności modele o szybszym tempie wygasania (uogólniony gamma, Weibulla), testowano w ramach analizy wrażliwości. W modelowaniu przeżycia w ramieniu TRAS+DOC nie uwzględniono korekty o crossover (w badaniu CLEOPATRA, pacjenci z grupy kontrolnej mogli przechodzić na leczenie pertuzumabem po wystąpieniu progresji choroby, co mogło wpływać na długookresową ocenę przeżycia). Zastosowane podejście jest konserwatywne biorąc pod uwagę, że dodatkowy efekt pertuzumabu w badaniu CLEOPATRA po skorygowaniu o crossover był numerycznie większy niż w analizie nieskorygowanej (różnica median 21,8 mies. vs 15,7 mies.).

Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono w oparciu o model przedstawiony w badaniu Lloyd 2006, odnaleziony w ramach wykonanego przeglądu systematycznego literatury. Celem porównania wyników niniejszej analizy z innymi opracowaniami, wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pertuzumabu we wskazaniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego prze-



**Analiza wrażliwości**

[Redacted text]

Zmiana inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika nie przekraczała [Redacted], a największy wpływ na wyniki podstawowe CUA miało: założenie braku dyskontowania wyników (zmniejszenie ICUR o [Redacted]) i przyjęcia minimalnych użyteczności dla stanu wolnego od progresji (wzrost o [Redacted]). Przyjęcie alternatywnych modeli przeżycia całkowitego (gamma lub Weibulla) nie prowadziło do znaczących zmian efektu inkrementalnego i w konsekwencji – wartości ICUR (wzrost o [Redacted]%).

**Wnioski końcowe**

Zastosowanie produktu leczniczego Perjeta® w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) u pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi nieleczonych wcześniej systemowo z powodu MBC, stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię względem terapii skojarzonej trastuzumabu i docetakselu (TRAS+DOC). Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii PERT+TRAS+DOC [Redacted]

[Redacted text]

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ponieważ zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatora ma istotny wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych, a tym samym korzystnie wpływa na zwiększenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa, wysuwając wnioski odnośnie opłacalności pertuzumabu należy również wziąć pod uwagę wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie społecznej. W długim horyzoncie czasowym należy zakładać, że w wyniku stosowania wnioskowanej technologii medycznej skutecznie ograniczony zostanie spadek potencjału produkcyjnego stanowiący koszt dla społeczeństwa. Znajduje to bezpośrednie odzwierciedlenie w wynikach analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy społecznej, które są bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii medycznej niż wyniki uzyskane w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Finansowanie pertuzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Perjeta® wpłynie na wydłużenie przeżycia chorych (zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość), co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego, z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.
<b>Interwencja</b>	<p>Zastosowanie pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt leczniczy Herceptin®) i docetakselem (schemat PERT+TRAS+DOC).</p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta® wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.</p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta® wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.</p> <p>Zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta® wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana następnie co 3 tygodnie. Dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana (PPL Perjeta® 2015, ChPL Perjeta®)</p>
<b>Komparatory</b>	<p>W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (Perjeta® APD 2015), uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę i opinie ekspertów w dziedzinie onkologii, a także dostępność dowodów klinicznych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania, co zostało zweryfikowane uprzednio przez AOTMiT [redacted]</p> <p>[redacted] jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem (schemat TRAS+DOC), który jest jednocześnie technologią medyczną zalecaną przez wytyczne, najbardziej skuteczną w danym wskazaniu oraz technologią, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię. Odstąpiono natomiast od przeprowadzenia porównania pertuzumabu z terapią lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap), gdyż [redacted]</p> <p>[redacted] porównanie z tym potencjalnym komparatorem nie stanowi podstawy do wnioskowania o zasadności refundacji pertuzumabu. W szczególności w decyzji <i>ROdN13072539/11/14</i> w punkcie dotyczącym istnienia alternatywnej technologii medycznej dla terapii skojarzonej z udziałem pertuzumabu wymieniona jest tylko terapia uwzględniona w badaniu <i>CLEOPATRA</i>, tj. trastuzumab z docetakselem, a w punkcie odnoszącym się do wiarygodności i precyzji wykonanych oszacowań zamieszczono zastrzeżenia do porównania pośredniego z terapią Lap+Kap. Należy także zaznaczyć, że ze względu na ograniczenia istniejącego programu leczenia raka piersi, zastosowanie schematu Lap+Kap w ramach pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi w Polsce ogranicza się do chorych z uogólnioną wznową po uprzedniej terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu. Populacja, w której alternatywę dla zastosowania pertuzumabu stanowiłby schemat Lap+Kap, jest dodatkowo ograniczona kryteriami do zastosowania pertuzumabu w tym wskazaniu (odstęp co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego TRAS).</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>);</li> <li>➤ przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>).</li> </ul>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b>	<p>Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z wielośrodowego, rejestracyjnego badania z randomizacją <i>CLEOPATRA</i> (główna publikacja <i>Baselga 2012</i>; aktualizacja analizy przeżycia: <i>Swain 2013, Swain 2015</i>). Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniany przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. <i>independent review facility - IRF</i>). Czas przeżycia całkowitego (OS) stanowił jeden z dodatkowych punktów końcowych.</p> <p>W oparciu o wyniki analizy przeżycia w horyzoncie badania RCT modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (<i>AOTMIT 2010</i>).</p> <p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej pertuzumabu (stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; schemat PERT+TRAS+DOC) w porównaniu ze strategią TRAS+DOC uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p>
<b>Perspektywa analizy</b>	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), jak również perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Dodatkowo rozważono perspektywę społeczną z uwzględnieniem kosztów pośrednich wynikających z przedwczesnego zgonu chorych na raka piersi.</p>
<b>Horyzont czasowy</b>	<p>Zaawansowany rak piersi jest chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto horyzont obejmujący dalszy okres życia pacjentów (symulacja przebiegu choroby w okresie 20 lat, uznanego za równoważny horyzontowi dożywności).</p>
<b>Dyskontowanie</b>	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p>
<b>Struktura modelu</b>	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny, pierwotnie skonstruowany na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu w 2013 roku (<i>MAHTA 2013</i>), w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), stan obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją);</li> <li>➤ okres po wystąpieniu progresji choroby, obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu;</li> <li>➤ zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.</li> </ul> <p>W odróżnieniu od modeli Markowa, w których do wyznaczenia ww. rozkładu wymagana jest znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami, w zastosowanym modelu AUC (z ang. <i>area under the curve</i> - pole pod wykresem krzywych) proporcję chorych przebywających w poszczególnych stanach w danym cyklu, wyznaczano bezpośrednio na podstawie przebiegu skumulowanych funkcji przeżycia (OS i PFS).</p> <p>Analiza miała charakter deterministyczny. Długość cyklu w modelu wynosi 21 dni, zgodnie z częstotliwością podawania schematów PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.</p>
<b>Modelowanie przeżycia</b>	<p>Z uwagi na ograniczony okres obserwacji w badaniu klinicznym, efektywność praktyczną porównywanych interwencji w horyzoncie życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Modelowanie przeżycia (całkowitego - OS i wolnego od progresji - PFS) oraz czasu leczenia porównywanymi interwencjami (TTOT) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych poszczególnych pacjentów z badania <i>CLEOPATRA</i>. W analizie podstawowej wykorzystano modele log-logistyczne dla OS, PFS i TTOT, charakteryzujące się generalnie najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych i akceptowalną</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>projekcją długookresowych przeżyć. Alternatywne typy krzywych, w szczególności modele o szybszym tempie wygasania (uogólniony gamma, Weibulla), testowano w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi. Kalkulację kosztów jednostkowych przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.</p> <p>Kalkulację kosztów jednostkowych leków przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oraz z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b></p>	<p>Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia – zarówno PERT+TRAS+DOC jak i TRAS+DOC – przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w obecnie realizowanym programie leczenia raka piersi z udziałem trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (NFZ 80/2014).</p> <p>Koszty działań niepożądanych obliczono na podstawie częstości działań niepożądanych st. 3-4, w przypadku których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w badaniu CLEOPATRA, oraz kosztów jednostkowych poszczególnych epizodów.</p> <p>Koszty dalszego postępowania po progresji (2. linia leczenia z zastosowaniem Lap+Kap oraz 3. linia z zastosowaniem standardowej chemioterapii) obliczono w oparciu o [redacted] raz koszty jednostkowe leków i świadczeń, publikowane przez MZ i NFZ.</p>
<p><b>Ocena użyteczności</b></p>	<p>Z uwagi na brak pomiaru użyteczności w populacji badania CLEOPATRA, zestaw użyteczności dla zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia określono w oparciu o wykonany przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego raka piersi. W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowotnych (PFS, PPS) obliczano z wykorzystaniem modelu mieszanego opublikowanego w badaniu <i>Lloyd 2006</i>, uwzględniającego wiek chorych, status odpowiedzi radiologicznej (odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby) i występowanie działań niepożądanych 3-4 stopnia. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stany zdrowotne wyróżnione w badaniu <i>Lloyd 2006</i> odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu,</li> </ul>



Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ uwzględnienie w modelu redukcji użyteczności z powodu najważniejszych działań niepożądanych występujących w przebiegu leczenia raka piersi,</li> <li>➤ użyteczności z <i>Lloyd 2006</i> stanowią wartości pośrednie w odniesieniu do alternatywnych źródeł danych odnalezionych w przeglądzie, zarówno dla oszacowania użyteczności w stanie bez progresji, jak i po progresji choroby,</li> <li>➤ użyteczności pochodzące z badania <i>Lloyd 2006</i>, bazując na preferencjach społecznych najprawdopodobniej lepiej szacują użyteczności poszczególnych stanów zdrowia niż użyteczności przedstawione w pozostałych badaniach,</li> <li>➤ badanie <i>Lloyd 2006</i> stanowi częste źródło danych dotyczących użyteczności w analizach ekonomicznych farmakoterapii zaawansowanego raka piersi (np. <i>Montero 2012</i>), zarówno publikowanych, jak i wykonanych na potrzeby oceny technologii medycznych (m.in. dla agencji NICE),</li> <li>➤ brak danych dotyczących oszacowań użyteczności zaawansowanej postaci raka piersi w polskiej populacji.</li> </ul>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

## Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5 (str. 108-118)
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6 (str. 118-132)
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4 (str. 102)
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1 (str. 109-111)
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.5.1.1 (str. 109-111)
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.5.1.2 (str. 111)
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.5.2 (str. 114-115)
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.5.3 (str. 117-118)
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	<i>Tabela 32</i> (Rozdział 1.3.12, str. 95)
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	<i>Tabela 1</i> (str. 14); szerzej: Rozdział 1.3 (str. 27-102)
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	załączono model w wersji elektronicznej, wykonany w programie <i>TreeAge Pro</i>
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.5 (str. 109-110, 114-117)
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.5 (str. 109-111, 115-118)
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.5 (str. 29); Rozdział 1.5 (str. 109-118)
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.3.10.1 (str. 45)
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6.1 (str. 119)
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6.1 (str. 119)
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6.2 (str. 122-132)
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 1.5 (str. 109-118), Rozdział 1.6 (str. 122-127)
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 1.5 (str. 109-118), Rozdział 1.6 (str. 122-127)
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.4 (str. 28); Rozdział 1.5 (str. 109-118)
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.3.10.1 (str. 45), Rozdział 1.4 (str. 102)

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Perjeta® 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

## 1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*Perjeta® APD 2015*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Perjeta® ze środków publicznych.

### 1.2.1. Populacja

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Perjeta®, populację docelową programu stanowią dorośli pacjenci chorzy na raka piersi HER2-dodatniego, z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii anti-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Perjeta® (*ChPL Perjeta®*).

Szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego (*PPL Perjeta® 2015*, zob. także Rozdział 3.1).

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem (produkt leczniczy Herceptin®) i docetakselem (schemat PERT+TRAS+DOC).

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta® wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta® wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.

Zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta® wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana następnie co 3 tygodnie. Dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m<sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana (*ChPL Perjeta®*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Perjeta® APD 2015*).

### 1.2.3. Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*Perjeta® APD 2015*), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) w skojarzeniu z docetakselem (schemat TRAS+DOC). Terapia anty-HER2 w schemacie trastuzumab + docetaxel jest obecnie refundowana z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” u pacjentów z uogólnionym (IV stopień) rakiem piersi HER2-dodatnim, z udokumentowanym niepowodzeniem chemioterapii z użyciem antracyklin.

W AWA dla poprzedniego wniosku o objęcie refundacją leku Perjeta® przedstawiono opinie ekspertów klinicznych: prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. dr hab. n. med. Marka Zbigniewa Wojtukiewicza, konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (AOTM-DS-4351-8/2013). Zgodnie uznali oni schemat trastuzumab z docetakselem jako:

- technologię medyczną zalecaną do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce,
- technologię medyczną uznawaną za najskuteczniejszą w danym wskazaniu, oraz
- technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię.

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując, uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę i opinie ekspertów w dziedzinie onkologii, a także dostępność dowodów klinicznych i możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania oraz analizy efektywności klinicznej i ekonomicznej, co zostało zweryfikowane uprzednio przez AOTMiT oraz Ministerstwo Zdrowia, i ostatecznie biorąc pod uwagę opinię i oczeki-



wania Ministra Zdrowia, jako komparator wybrano trastuzumab z docetakselem, który jest jednocześnie technologią medyczną zalecaną przez wytyczne, najbardziej skuteczną w danym wskazaniu oraz technologią, która w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię. Odstąpiono natomiast od przeprowadzenia porównania pertuzumabu z terapią lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap), gdyż [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] porównanie z tym potencjalnym komparatorem nie stanowi podstawy do wnioskowania o zasadności refundacji pertuzumabu. Należy także zaznaczyć, że ze względu na ograniczenia istniejącego programu leczenia raka piersi (załącznik B.9. do MZ 23/04/2015), zastosowanie schematu Lap+Kap w ramach pierwszej linii leczenia MBC w Polsce ogranicza się do chorych z uogólnioną wznową po uprzedniej terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu. Populacja, w której alternatywę dla zastosowania pertuzumabu stanowiłby schemat Lap+Kap, jest dodatkowo ograniczona kryteriami do zastosowania pertuzumabu w tym wskazaniu (odstęp co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego TRAS).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu leczenia raka piersi przy wykorzystaniu substancji czynnej trastuzumab znajdują się w Załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku (MZ 23/04/2015; załącznik B.9.).

Dodatkowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Perjeta® APD 2015).

#### 1.2.4. Punkty końcowe

Kluczowymi punktami końcowymi związanymi ze skutecznością kliniczną, wykorzystanymi w modelowaniu długookresowych wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, były:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Dane dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji pochodzą z wieloośrodkowego, rejestracyjnego badania z randomizacją CLEOPATRA (główna publikacja *Baselga 2012*; aktualizacja analizy przeżycia: *Swain 2013, Swain 2015*). Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniany przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. *independent review facility* - IRF). Czas przeżycia całkowitego (OS) stanowił jeden z dodatkowych punktów końcowych.

W oparciu o wyniki analizy przeżycia w horyzoncie badania RCT modelowano długookresowy przebieg choroby, co umożliwiło obliczenie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2010).

### 1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Perjeta® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Perjeta® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń z zakresu programu lekowego oraz chemioterapii (MZ 23/04/2015).

W chwili obecnej w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, stosowane są następujące terapie celowane anty-HER2:

- trastuzumab w leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) oraz w leczeniu uogólnionego raka piersi (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym),
- lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu wcześniejszej terapii trastuzumabem.

Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Perjeta® w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)” (PPL Perjeta® 2015).

#### 1.2.5.1. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

### 1.3. Metodyka i założenia analizy

#### 1.3.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Perjeta® wykonano *de novo* w oparciu o dane efektywności klinicznej pochodzące z badań włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego (Perjeta® AK 2015). W obliczeniach wykorzystano model farmakoekonomiczny, pierwotnie skonstruowany przez MAHTA Sp. z o.o. na potrzeby oceny opłacalności pertuzumabu w 2013 roku (MAHTA 2013).

Struktura i założenia modelu kosztów-użyteczności produktu Perjeta® zostały zweryfikowane i potwierdzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach analizy weryfikacyjnej raportu Wnioskodawcy (AOTM-DS-4351-8/2013, str. 98-99/138), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® pod kątem nowej, pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W analizie uwzględniono zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1), stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTMiT 2010).

#### 1.3.2. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej pertuzumabu (stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem; schemat PERT+TRAS+DOC) w porównaniu ze strategią TRAS+DOC uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie

kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej (Ustawa 2011)* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012)*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ( $3 \times 39\,859$  zł; *GUS 31/10/2014*).

### 1.3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach*, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Analizę przeprowadzono dodatkowo z perspektywy społecznej z uwzględnieniem kosztów ograniczenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa wynikających z przedwczesnej umieralności chorych.

### 1.3.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2010*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy krzywych przeżycia całkowite-

go chorych z przerzutowym rakiem piersi, m.in. w oparciu o dane z zewnętrznego rejestru (szczegóły w Rozdziale 1.3.9.2) przyjęto, że 20-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w zaawansowanej postaci raka piersi. Symulacje w modelu przeprowadzono zatem dla horyzontu 20 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami. Założenie horyzontu 20-letniego we wcześniejszej analizie ekonomicznej produktu Perjeta® (MAHTA 2013) zostało przyjęte bez zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej (AOTM-DS-4351-8/2013), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

### 1.3.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto wysokość rocznej stopy dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczano na koniec danego roku).

### 1.3.6. Model ekonomiczny

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi z zastosowaniem porównywanych schematów PERT+TRAS+DOC oraz TRAS+DOC określono na drodze modelowania. Przeprowadzenie modelowania wynikało z konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badania klinicznego CLEOPATRA, stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności porównywanych strategii leczenia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie *TreeAge Pro 2012* (autorzy pierwotnego modelu z 2013 r: MAHTA Sp. z o.o.), w którym zdefiniowano następujące, wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne:

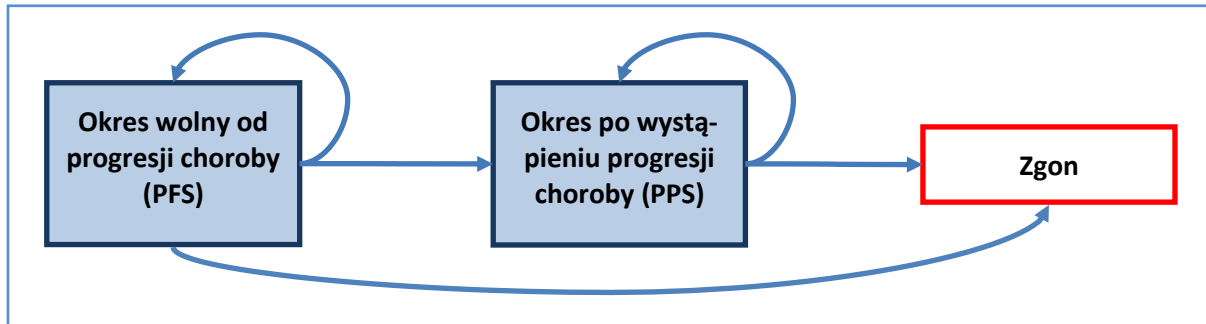
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), stan obejmujący przedział czasowy od rozpoczęcia terapii z zastosowaniem rozważanych interwencji do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu, jeśli nastąpił przed progresją);
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS, z ang. *post-progression survival*), obejmujący przedział czasowy od wystąpienia progresji choroby do zgonu; celem uproszczenia kalkulacji

kosztów leczenia kolejnych linii, stan progresji choroby podzielono dodatkowo na podstany: leczenia drugiej linii (w analizie podstawowej z zastosowaniem schematu TRAS+DOC) oraz leczenia paliatywnego (CTH 3. linii);

- zgon, stan terminalny oznaczający śmierć pacjenta.

Uproszczony schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Wykres 1. Schemat modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego raka piersi.



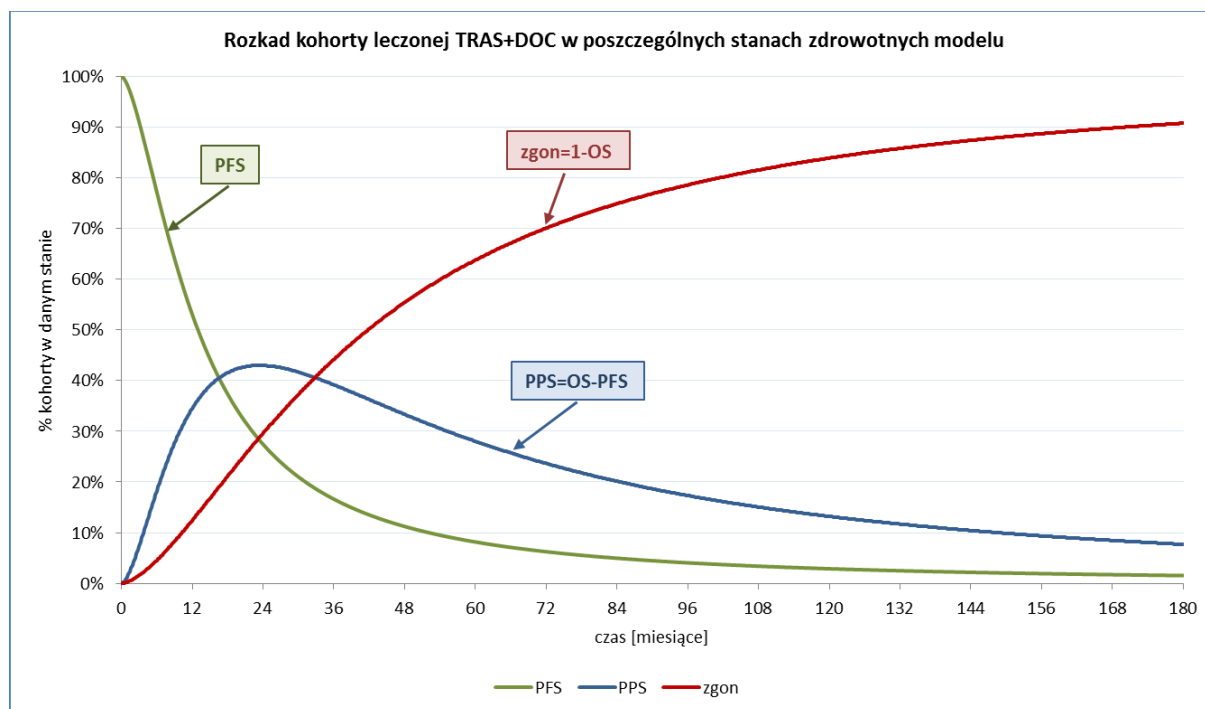
Analogiczny model trójstanowy wykorzystano m.in. w analizach przygotowanych na potrzeby NICE w ramach oceny technologii medycznych stosowanych w zaawansowanym i przerzutowym raku piersi – m.in. lapatynibu i trastuzumabu (*NICE STA Trastuzumab 2010*), fulwestrantu (*NICE STA Fulvestrant 2011*), erybuliny (*NICE STA Eribulin 2011*) i pertuzumabu (*NICE STA Pertuzumab 2013*).

Stanem początkowym modelu, tj. stanem, w którym znajduje się kohorta w momencie rozpoczęcia symulacji, jest okres wolny od progresji. Punkt startowy analizy wyznacza rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji (PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC). W każdym kolejnym cyklu chorzy mogą znaleźć się w stanie PFS, PPS lub zgon. Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Poszczególne parametry modelu mogły być stałe lub zmienne w czasie, jak również zależne (np. koszty terapii) lub niezależne (np. użyteczności po progresji) od stosowanej interwencji.

Rozkład modelowanej kohorty pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych określano w kolejnych cyklach w oparciu o przebieg krzywych PFS i OS:

- odsetek kohorty przebywający w stanie PFS odpowiadał wartości krzywej PFS w danym cyklu,
- część kohorty znajdującą się w stanie „zgon” obliczano jako dopełnienie do jedności wartości krzywej OS w danym cyklu,
- proporcja kohorty w stanie PPS była wynikiem różnicy między odsetkami chorych w stanach OS i PFS (zob. Wykres 2).

Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia TRAS+DOC.



W odróżnieniu od modeli Markowa, w których do wyznaczenia ww. rozkładu wymagana jest znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami, w zastosowanym modelu AUC (z ang. *area under the curve* - pole pod wykresem krzywych) proporcję chorych przebywających w poszczególnych stanach w danym cyklu, wyznaczano bezpośrednio na podstawie przebiegu skumulowanych funkcji przeżycia (OS i PFS). Innymi słowy, oczekiwany czas przebywania chorego w stanach przed i po progresji jest równy kolejno polu pod krzywą przeżycia całkowitego ( $AUC_{OS}$ ) oraz różnicy pól pod krzywymi OS i PFS ( $AUC_{PPS} = AUC_{OS} - AUC_{PFS}$ ; zob. Wykres 2).

Długość cyklu w modelu wynosi 21 dni, zgodnie z częstotliwością podawania schematów PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC. Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

### 1.3.7. Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Perjeta® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne);
- parametry wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
  - modele przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS);



- modele przeżycia całkowitego (OS);
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby (z uwzględnieniem redukcji użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi);
  - użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby;
- koszty i zużyte zasoby:
  - koszty interwencji (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel);
  - koszty podania interwencji;
  - koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
  - pozostałe koszty w okresie przed progresją choroby (diagnostyka, monitorowanie leczenia);
  - koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji;
  - czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami (krzywe czasu do zakończenia leczenia).

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

### 1.3.8. Charakterystyka początkowa kohorty

Dane dotyczące charakterystyki demograficznej modelowanej kohorty zaczerpnięto z rejestracyjnego badania *CLEOPATRA*.

Średni wiek wyjściowy chorych w badaniu wyniósł [redacted] (zakres: 22-89 lat). Dane dotyczące średniej wyjściowej masy ciała oraz wzrostu pacjentów włączonych do badania *CLEOPATRA* (dane dostarczone przez Wnioskodawcę) zaprezentowano w poniższej tabeli.

*Tabela 2. Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (populacja badania CLEOPATRA).*

Parametr	Wartość średnia
Masa ciała [kg]	[redacted]
Wzrost [cm]	[redacted]

Średnia powierzchnia ciała chorych z zaawansowanym rakiem piersi została obliczona na podstawie wzoru Dubois:

$$BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184,$$

gdzie:

- BSA – powierzchnia ciała w m<sup>2</sup>;
- W – masa ciała w kg;
- H – wzrost w cm.

Średnia powierzchnia ciała pacjentów z MBC, obliczona na podstawie średniej masy ciała oraz wzrostu pacjentów w badaniu RCT, wyniosła [REDACTED]. Wartość ta została przyjęta jako najbardziej odpowiadająca populacji docelowej chorych z zaawansowanym rakiem piersi leczonych w ramach 1. linii terapii MBC.

Wartości parametrów demograficznych, wykorzystanych w modelu ekonomicznym leku Perjeta®, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna kohorty wyjściowej modelu (populacja badania CLEOPATRA).

Charakterystyka	wartość	Źródło
Wiek [lata]	[REDACTED]	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu CLEOPATRA
BSA – powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	[REDACTED]	obliczone na podstawie średniego wzrostu ([REDACTED]) i średniej masy ciała ([REDACTED]) pacjentów w badaniu CLEOPATRA, przy użyciu wzoru Dubois
Masa ciała [kg]	[REDACTED]	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu CLEOPATRA

Niezależne oszacowanie średniej masy ciała chorych na raka piersi w warunkach polskich przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej produktu Herceptin® w podaniu podskórnym, innego produktu wytwarzanego przez Wnioskodawcę, stosowanego w leczeniu chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 (MAHTA 2013b). Oszacowanie wykonano na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczących rozkładu BMI i wzrostu w zależności od wieku w populacji kobiet w Polsce w wieku powyżej 50 r.ż. Średnia masa ciała wyniosła 70,08 kg, co jest wartością zbliżoną do obserwowanej w badaniu CLEOPATRA ([REDACTED]). Rozkład masy ciała w populacji docelowej w badaniu CLEOPATRA można zatem uznać za reprezentatywny dla polskiej populacji. Alternatywne oszacowanie masy ciała (70,08 kg) testowano w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęcie w analizie podstawowej charakterystyki pacjentów z badania klinicznego, uwzględnione również we wcześniejszej analizie ekonomicznej produktu Perjeta® (MAHTA 2013), zostało przyjęte bez zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej (AOTM-DS-4351-8/2013, str. 98-99/133).

Średnią powierzchnię ciała chorych zastosowano w kalkulacji zużycia leków stosowanych w ramach chemioterapii, natomiast średnią masę ciała użyto w oszacowaniu zużycia trastuzumabu. Zmienna dotycząca wyjściowego wieku pacjentek została wykorzystana do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem wieloczynnikowego modelu *Lloyd 2006* (szczegóły w Rozdziale 1.3.10).

### 1.3.9. Modelowanie przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu, w celu wyznaczenia proporcji chorych przebywających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla każdej z porównywanych strategii leczenia MBC.

W momencie przeprowadzenia analiz przeżycia całkowitego w badaniu *CLEOPATRA* (data odcięcia danych w ostatecznej analizie OS: 11 luty 2014 r.), krzywe przeżycia nie osiągnęły wartości zero w żadnym z ramion leczenia. W związku z tym, modelowanie długookresowych wyników wymagało ekstrapolacji krzywych przeżycia poza horyzont badania RCT. W tym celu do danych przeżycia poszczególnych pacjentów (IPD) dopasowano szereg parametrycznych modeli przeżycia należących do wspólnej klasy modeli AFT (z ang. *accelerated failure time* – „modele z przeskalowanym czasem życia”), testując następujące alternatywne typy krzywych: Weibulla, log-logistyczna, logarytmiczno-normalna, wykładnicza i uogólniony rozkład gamma. Dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do obserwowanych danych z badania i użycie jej zarówno w okresie obserwacji badania, jak i w ekstrapolowanej części krzywej jest zalecaną metodę modelowania przeżycia w ocenie technologii medycznych (*NICE DSU TSD14*). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS (version 8.2). Szczegóły przedstawiono w oddzielnym załączniku dostarczonym w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Excel.

#### 1.3.9.1. Przeżycie wolne od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano w badaniu *CLEOPATRA* jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, przy czym progresję radiologiczną oceniano według kryteriów RECIST wersja 1.0. Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. *independent review facility* - IRF) stanowiło jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych badania *CLEOPATRA*, natomiast PFS w ocenie badacza był punktem drugorzędowym badania.

W populacji ITT badania *CLEOPATRA* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno wg oceny niezależnej (mediana PFS: 18,5 mies. w grupie PERT+TRAS+DOC vs 12,4 mies. w grupie TRAS+DOC; HR=0,62 (95% CI: 0,51; 0,75); p<0,001; *Baselga*

2012), jak i w ocenie badacza (mediana PFS: 18,7 mies. w grupie pertuzumabu vs 12,4 mies. w ramieniu komparatora; HR=0,68 (95% CI: 0,58; 0,80);  $p < 0,001$ ; *Baselga 2012*). Szczegółowe zestawienie wyników oceny przeżycia z badania *CLEOPATRA* przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.2

Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (wg oceny badacza) w ramionach PERT+TRAS+DOC oraz TRAS+DOC przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych (indywidualnych danych z poziomu pacjenta - IPD) z badania *CLEOPATRA*. Dopasowanie krzywych przeprowadzono niezależnie dla porównywanych ramion leczenia.

Wyboru podstawowej krzywej PFS dokonano w oparciu o:

- standardowe kryterium statystyczne jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike (AIC));
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli przeżycia wolnego od progresji oraz wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC). Najlepszym dopasowaniem do danych empirycznych charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC. Powyższe kryteria uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 4. Parametry dopasowanych krzywych PFS.

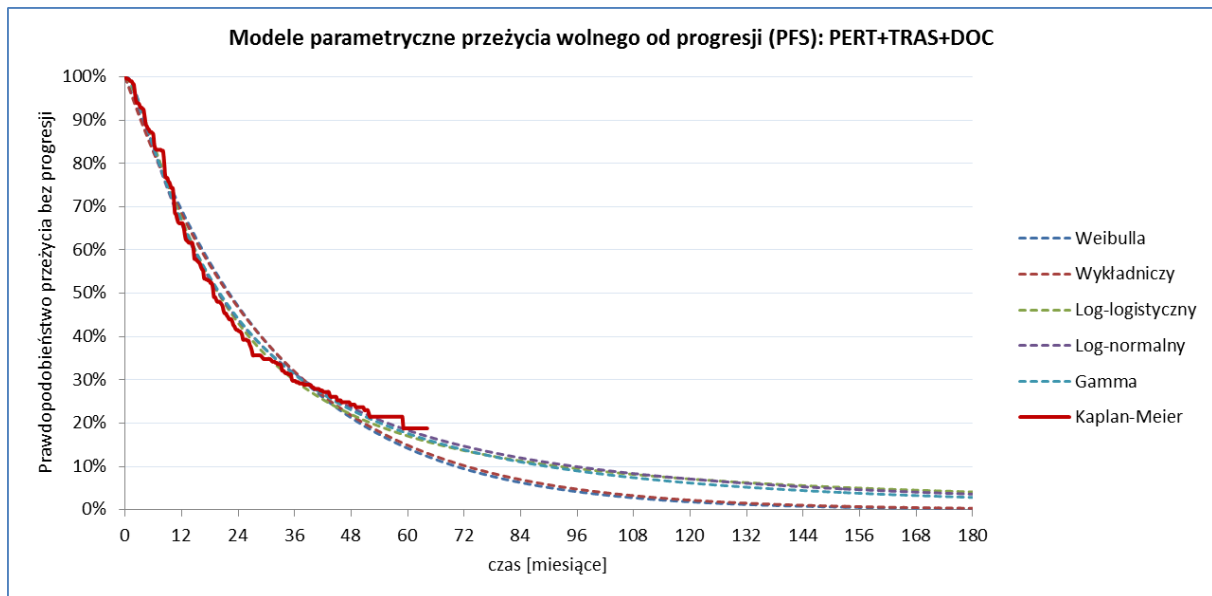
Rozkład	Lambda ( $\lambda$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )	AIC
<b>PERT+TRAS+DOC</b>				
Weibulla	■	■		■
Wykładniczy	■			■
Log-logistyczny	■	■		■
Log-normalny	■	■		■
Uogólniony gamma	■	■	■	■
<b>TRAS+DOC</b>				
Weibulla	■	■		■
Wykładniczy	■			■

Rozkład	Lambda ( $\lambda$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )	AIC
Log-logistyczny	████	████	█	████
Log-normalny	████	████	█	████
Uogólniony gamma	██████	██████	████	████

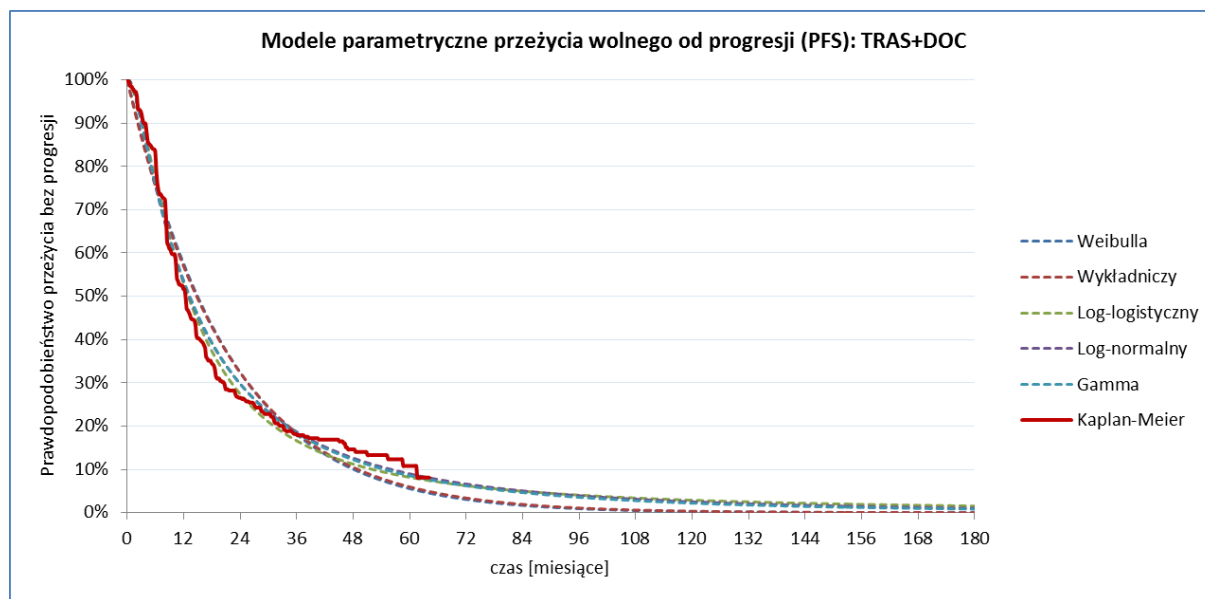
Wartości AIC dla modelu log-logistycznego są najniższe dla obu ramion leczenia. Jakość dopasowania modeli uogólnionego gamma i log-normalnego jest nieco niższa (zwłaszcza dla ramienia komparatora), natomiast najgorszym dopasowaniem do danych charakteryzowały się modele Weibulla i wykładnicze.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej PFS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresach, kolejno dla ramienia pertuzumabu oraz komparatora. Podobnie jak w przypadku oceny wartości kryteriów informacyjnego AIC, jakość dopasowania modeli log-logistycznego, gamma i log-normalnego wydaje się najwyższa, natomiast odsetki przeżyć wolnych od progresji dla pozostałych krzywych są przeszacowane w pierwszych trzech latach obserwacji i niedoszacowane w dalszej części krzywej K-M.

Wykres 3. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC).



Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC)

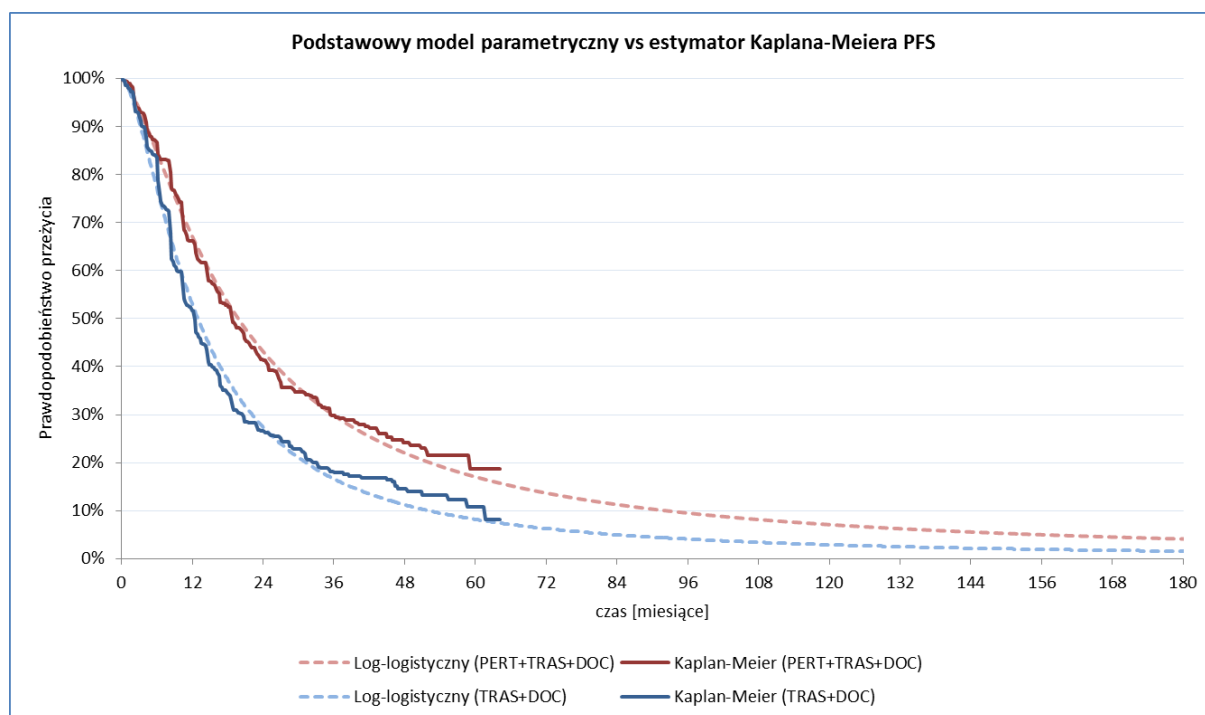


Ocena zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej w przypadku PFS jest trudniejsza niż w przypadku czasu całkowitego przeżycia z uwagi na brak oceny PFS w długookresowych rejestrach chorych na raka piersi. W maksymalnym horyzoncie obserwacji PFS w badaniu *CLEOPATRA* (64 miesiące), oba modele logarytmiczne oraz rozkład uogólniony gamma wiernie odzwierciedlały punktowe oszacowanie estymatora K-M, zarówno dla ramienia pertuzumabu jak i placebo. W horyzoncie 15 lat, prawdopodobieństwo PFS w żadnym przypadku nie przekracza 2% dla TRAS+DOC oraz 4% dla PERT+TRAS+DOC.

Na podstawie powyższych przesłanek, w analizie podstawowej założono modele log-logistyczne jako modele najlepiej dopasowane do danych dla obu ramion leczenia oraz charakteryzujące się akceptowalną prognozą długookresowego przebiegu PFS. W analizie wrażliwości testowano inne akceptowalne rozkłady parametryczne: uogólniony gamma oraz log-normalny, jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera (z odcięciem danych K-M w punkcie, w którym proporcja chorych pozostających at-risk spada poniżej 15% wyjściowej populacji: 65 cykl dla PERT+TRAS+DOC i 48 cykl dla TRAS+DOC) oraz ogona parametrycznego (log-logistycznego, zgodnie z modelem podstawowym).

Wykresy podstawowych modeli parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 5. Modele log-logistyczne PFS przyjęte w analizie podstawowej.



Ostatecznie, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji  $S_{PFS}(t)$  w miesiącu  $t$ , wyznaczające proporcję chorych w stanie PFS w tym cyklu, obliczano jako:

$$S_{PFS}(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma},$$

z użyciem specyficznych dla danego ramienia leczenia wartości parametrów modelu log-logistycznego (zob. Tabela 4).

Ze względu na niezależne dopasowanie modeli OS i PFS oraz możliwość jednoczesnego założenia różnych kształtów krzywych (np. Weibulla dla OS i log-logistycznej dla PFS w ramach AW), przy niektórych kombinacjach krzywych OS i PFS teoretycznie możliwe jest przecięcie się w dalszych latach horyzontu, co prowadziłoby do nielogicznych oszacowań rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych (PFS zawiera zgon jako składową punktu końcowego, zatem w żadnym punkcie czasowym odsetki PFS nie mogą być wyższe od odsetka przeżyć całkowitych). W związku z tym, w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji przyjmowano jako mniejsze z prawdopodobieństw PFS i OS.

### 1.3.9.2. Przeżycie całkowite

Czas całkowitego przeżycia w badaniu CLEOPATRA definiowano jako przedział od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. W ostatecznej analizie OS (data odcięcia danych: 11.02.2014 r.) wy-

kazano istotne wydłużenie czasu przeżycia w ramieniu pertuzumabu (mediana OS: 56,5 mies. vs 40,8 mies.; HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,85);  $p < 0,001$ ). Szczegółowe zestawienie wyników oceny przeżycia z badania *CLEOPATRA* przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.2, jak również w analizie klinicznej (*Perjeta® AK 2015*).

Podobnie jak w przypadku PFS (por. Rozdział 1.3.9.1), modelowanie przeżycia całkowitego w porównywanych strategiach leczenia MBC przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych przeżycia poszczególnych pacjentów (IPD) z badania *CLEOPATRA*, niezależnie dla obu ramion leczenia. W szczególności, w ramieniu TRAS+DOC uwzględniono dane przeżycia bez zastosowania korekty o *crossover* (w badaniu *CLEOPATRA*, pacjenci z grupy kontrolnej mogli przejść na leczenie pertuzumabem po wystąpieniu progresji choroby, co mogło wpływać na długookresową ocenę przeżycia). Biorąc pod uwagę, że dodatkowy efekt pertuzumabu po skorygowaniu o *crossover* jest numerycznie większy niż w analizie nieskorygowanej (różnica median 21,8 mies. vs 15,7 mies.; *Swain 2015*), zastosowane podejście założenie należy uznać za konserwatywne.

Wyboru podstawowej krzywej OS dokonano w oparciu o następujące kryteria:

- standardowe kryterium statystyczne jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike (AIC));
- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji przeżycia;
- typ podstawowych krzywych przeżycia wolnego od progresji (zob. Rozdział 1.3.9.1);
- preferowane zastosowanie tego samego typu krzywych dla porównywanych ramion leczenia.

Parametry dopasowanych krzywych czasu całkowitego przeżycia oraz wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Parametry dopasowanych krzywych OS.

Rozkład	Lambda ( $\lambda$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )	AIC
<b>PERT+TRAS+DOC</b>				
Weibulla	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■

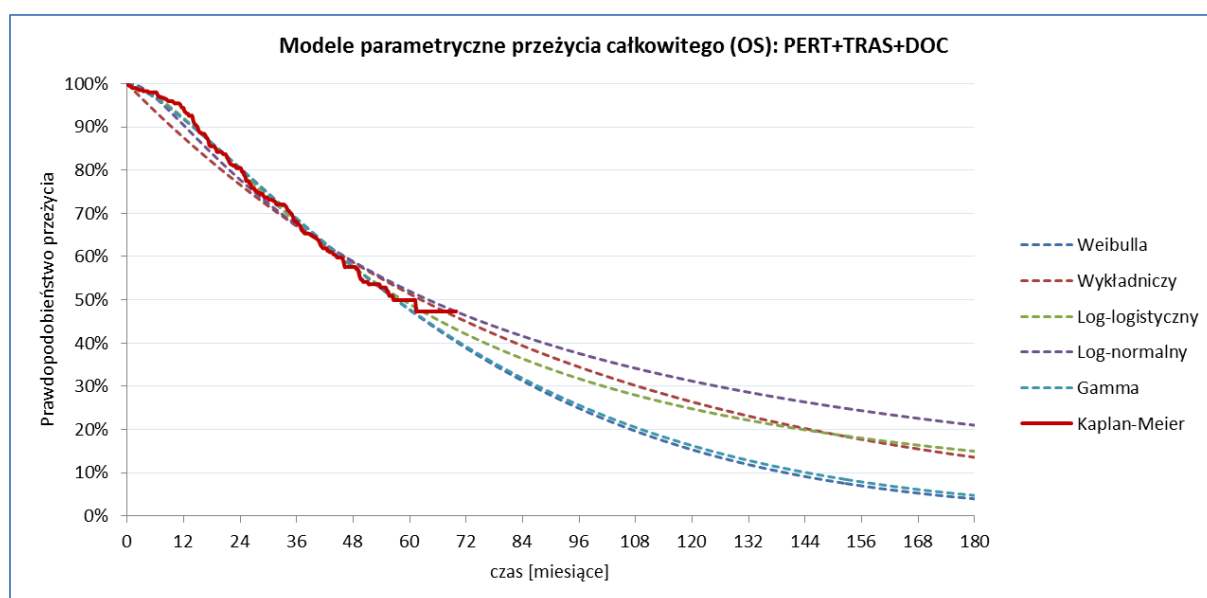


Rozkład	Lambda ( $\lambda$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )	AIC
Uogólniony gamma	████	████	████	████
<b>TRAS+DOC</b>				
Weibulla	████	████		████
Wykładniczy	████			████
Log-logistyczny	████	████		████
Log-normalny	████	████		████
Uogólniony gamma	████	████	████	████

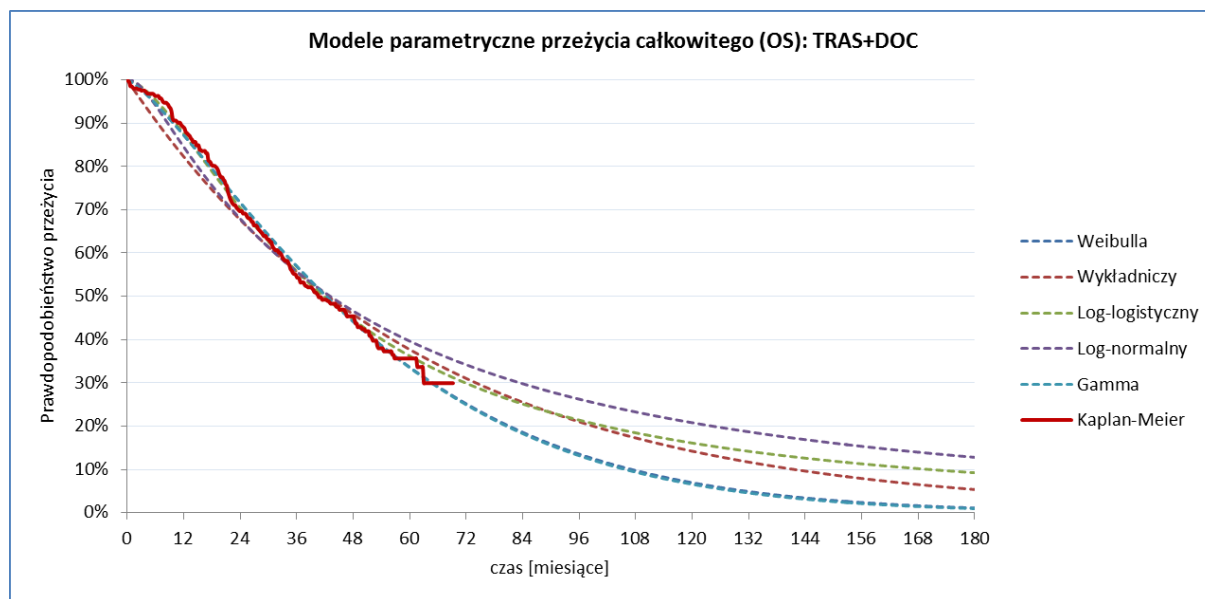
Najniższe wartości AIC, charakteryzujące modele o najlepszej jakości dopasowania do danych, uzyskano dla krzywych: log-logistycznej, Weibulla i uogólnionego rozkładu gamma, przy czym numeryczne różnice między ww. modelami są nieznaczne. Jakość dopasowania modeli: log-normalnego i wykładniczego jest znacząco niższa.

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej OS (estymatora Kaplana-Meiera) przedstawiono na poniższym wykresach, kolejno dla ramienia pertuzumabu oraz komparatora.

Wykres 6. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC).



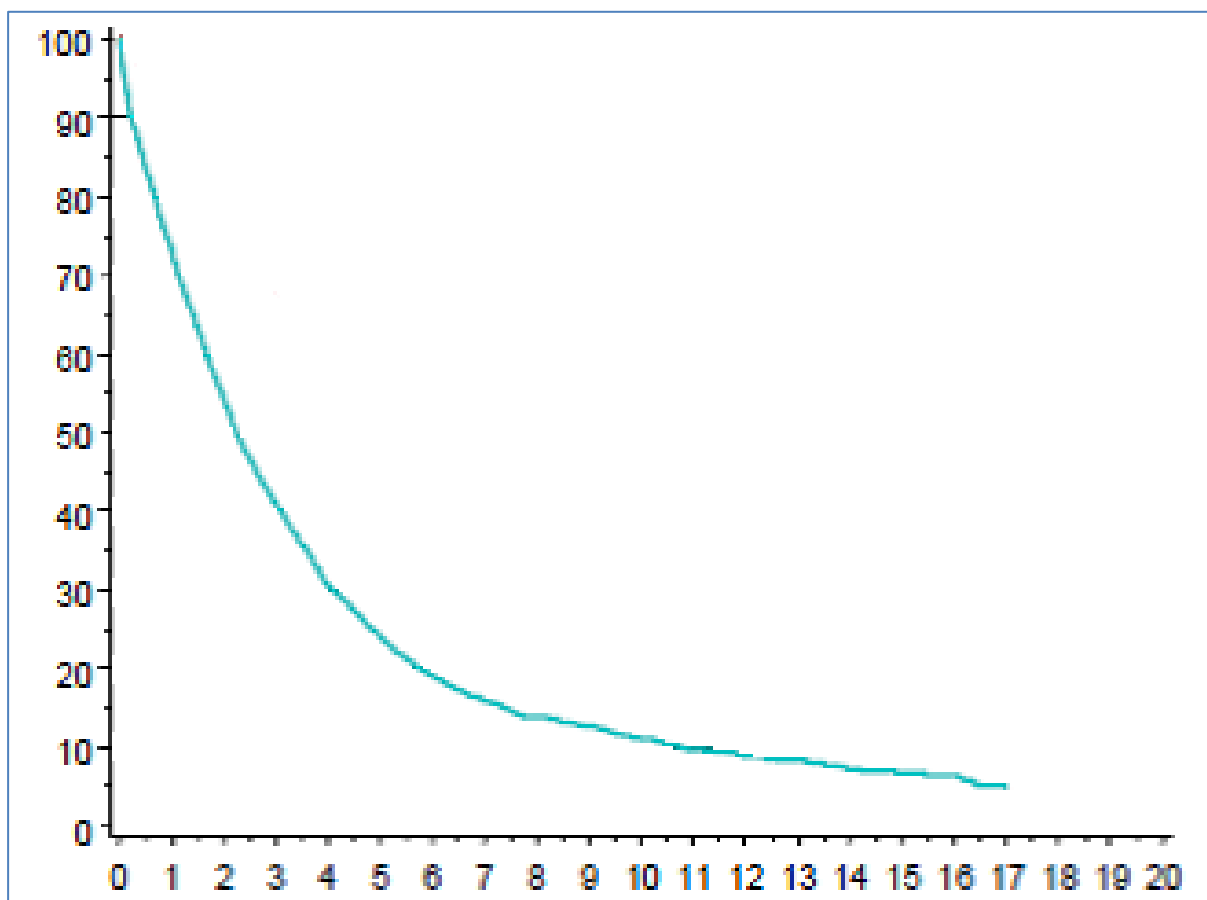
Wykres 7. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC)



Na podstawie oceny wizualnej krzywych można wnioskować o zbliżonej jakości dopasowania modeli w horyzoncie obserwacji w badaniu RCT, natomiast poszczególne modele znacząco różnią się projekcją długookresowego przeżycia. Spośród modeli o najniższych wartościach AIC, najwyższe odsetki wieloletnich przeżyć uzyskane są przy założeniu log-logistycznego rozkładu czasu przeżycia, podczas gdy tempo wygasania krzywych Weibulla i gamma jest wolniejsze w początkowym okresie i znacznie szybsze w „ogonie” krzywej.

Ocenę zasadności klinicznej długookresowego przebiegu krzywej w przypadku OS przeprowadzono w oparciu o zewnętrzne dane z monachijskiego rejestru pacjentów z nowotworami (*Tumorregister München*). Oszacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo przeżycia chorych od momentu diagnozy przerzutowego raka piersi (n=2 435) obejmujące maksymalną obserwację 17-letnią przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Przeżycie całkowite pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (na podstawie rejestru Tumor-register München; n = 2 435).



W tabeli poniżej zestawiono projekcje modeli parametrycznych w porównaniu z danymi z rejestru monachijskiego. Jako że rejestr nie obejmował chorych leczonych pertuzumabem, wyniki odniesiono do krzywych przeżycia w ramieniu standardowego komparatora (TRAS+DOC).

Tabela 6. Długookresowe projekcje OS dla poszczególnych modeli parametrycznych oraz danych z zewnętrznego rejestru.

Model	Odsetek przeżyć 10-letnich	Odsetek przeżyć 15-letnich
Log-logistyczny (TRAS+DOC)	■	■
Uogólniony gamma (TRAS+DOC)	■	■
Weibulla (TRAS+DOC)	■	■
Rejestr monachijski	■	■

Estymowane 15-letnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych od momentu diagnozy przerzutowego raka piersi (n=2 435) wynosi ok. 7% (Wykres 8). Kształt krzywej wskazuje ponadto na malejące w czasie ryzyko zgonu, co może stanowić przesłankę do wyboru modeli logarytmicznych, charakteryzu-

jących się „długim ogonem”. Odsetki 10- i 15-letnich przeżyć wg modelu log-logistycznego są numerycznie wyższe w stosunku do danych z rejestru, jednak należy zauważyć, że mediana przeżycia chorych w rejestrze monachijskim była wyraźnie krótsza (nieco ponad 2 lata) niż mediana przeżycia chorych z ramienia TRAS+DOC w *CLEOPATRA* (41 miesiące), co również mogło wpłynąć na odsetki długoletnich przeżyć.

W innej analizie danych z rejestru monachijskiego, przeprowadzonej w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim (n=1 101), mediana OS wyniosła 43 miesiące, a odsetek 7-letnich przeżyć od momentu diagnozy – 22,1%.

Na podstawie powyższego wydaje się, że model log-logistyczny może nieco przeszacowywać odsetki przeżyć w 10 roku, jednak bardziej wiarygodnie projektuje przeżycia 15-letnie. Modele Weibulla i gamma charakteryzują się rosnącym w czasie hazardem, przez co krzywe praktycznie wygasają w 15 roku.

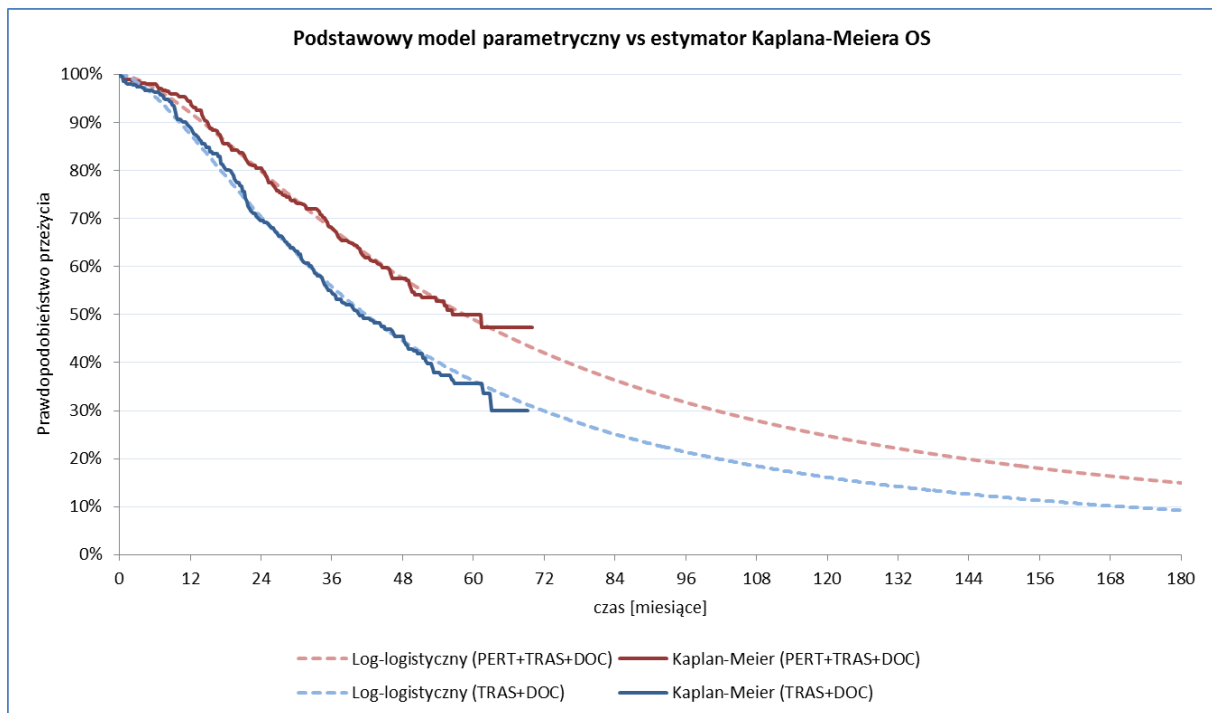
Biorąc pod uwagę następujące przesłanki:

- wysoką jakość dopasowania modelu log-logistycznego do danych z *CLEOPATRA*,
- akceptowalną prognozę długookresowego przebiegu OS,
- najlepsze dopasowanie log-logistycznej krzywej PFS do danych (zob. Rozdział 1.3.9.1) oraz zasadność przyjęcia tego samego typu krzywej przeżycia OS i PFS w modelu ze względu na zależność między tymi punktami końcowymi,

w analizie podstawowej założono modele log-logistyczne dla obu ramion leczenia. Jednocześnie, ze względu na niepewność długookresowej prognozy przeżyć i wynikające z tego możliwe przeszacowanie odsetków przeżyć poza horyzontem RCT, w ramach analizy wrażliwości testowano modele charakteryzujące się zbliżoną jakością dopasowania jak model podstawowy, lecz o szybszym tempie wygasania (gamma, Weibulla). W ramach AW testowano ponadto model złożony z krzywej Kaplana-Meiera (z odcięciem danych K-M w punkcie, w którym proporcja chorych pozostających *at-risk* spada poniżej 15% wyjściowej populacji: 77 cykl dla PERT+TRAS+DOC i 77 cykl dla TRAS+DOC) oraz ogona parametrycznego (log-logistycznego, zgodnie z modelem podstawowym).

Wykresy podstawowych modelu parametrycznych dla porównywanych ramion leczenia przedstawiono poniżej.

Wykres 9. Modele log-logistyczne OS przyjęte w analizie podstawowej.



Ostatecznie, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji  $S_{PFS}(t)$  w miesiącu  $t$ , wyznaczające proporcję chorych w stanie OS w tym cyklu, obliczano jako:

$$S_{PFS}(t) = \frac{1}{1 + \lambda t^\gamma},$$

z użyciem specyficznych dla danego ramienia leczenia wartości parametrów modelu log-logistycznego (zob. Tabela 5).

### 1.3.10. Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab), zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano odpowiednie indeksy użyteczności wykorzystywane do korygowania przeżycia całkowitego uzyskiwanego w kolejnych cyklach symulacji. Wyrażona za pomocą użyteczności jakość życia pacjentek w modelu obejmowała następujące stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS),
- Progresję choroby,

z dodatkowym uwzględnieniem utraty użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych w trakcie leczenia badanymi interwencjami.

### 1.3.10.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w trzech bazach informacji medycznych:

- Pubmed;
- Embase;
- Cochrane Library.

Pierwotnego przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej dokonano w dniu 15 czerwca 2012 roku.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: poszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia odpowiedniej dla ogólnej populacji chorych z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi;
- Metodyka: badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru (metoda handlowania czasem, metoda loterii, klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D Index oraz HUI3) lub na podstawie oszacowań ekspertów. Do przeglądu kwalifikowano badania publikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

Zaimplementowana strategia wyszukiwania zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz metody mierzenia użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona została w poniższej tabeli.

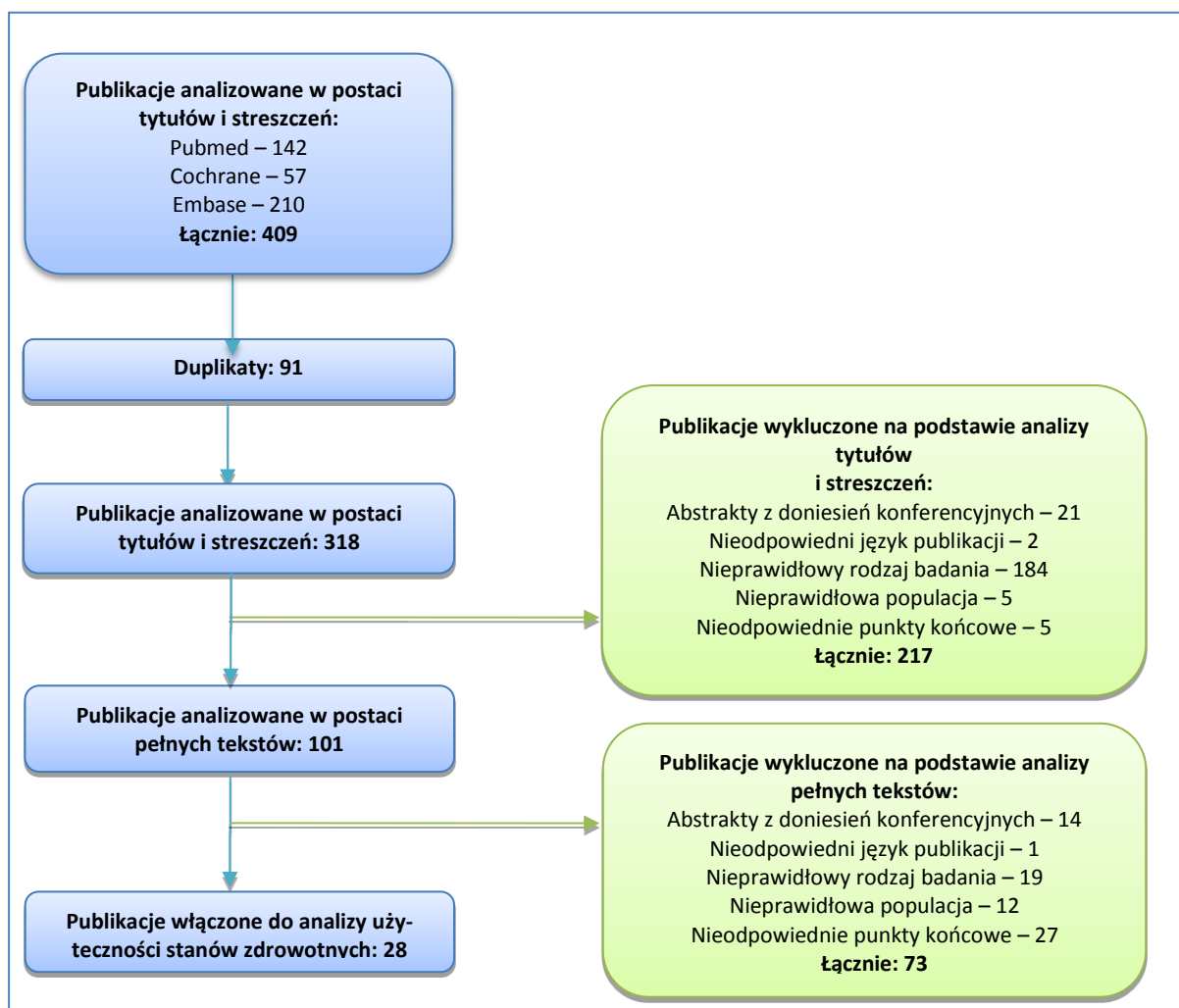
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	(advanced OR metastatic) AND "breast cancer"
#2	"time trade off" OR "standard gamble" OR "eq 5d" OR "sf 6d" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR ((utility OR utilities]) AND (cost OR health OR quality OR index))
#3	#1 AND #2
Data pierwotnego przeszukiwania: 15 czerwca 2012 rok	
Data ostatniej aktualizacji: 11 maj 2015 rok	

W dniu 15 czerwca 2012 roku w wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii w pierwotnym wyszukiwaniu uzyskano łącznie 409 trafień (Pubmed – 142, Cochrane Library – 57, Embase – 210) obejmujących 318 publikacji oraz 91 duplikatów. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 101 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 28 publikacji.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (data wyszukania 15 czerwiec 2012 rok).

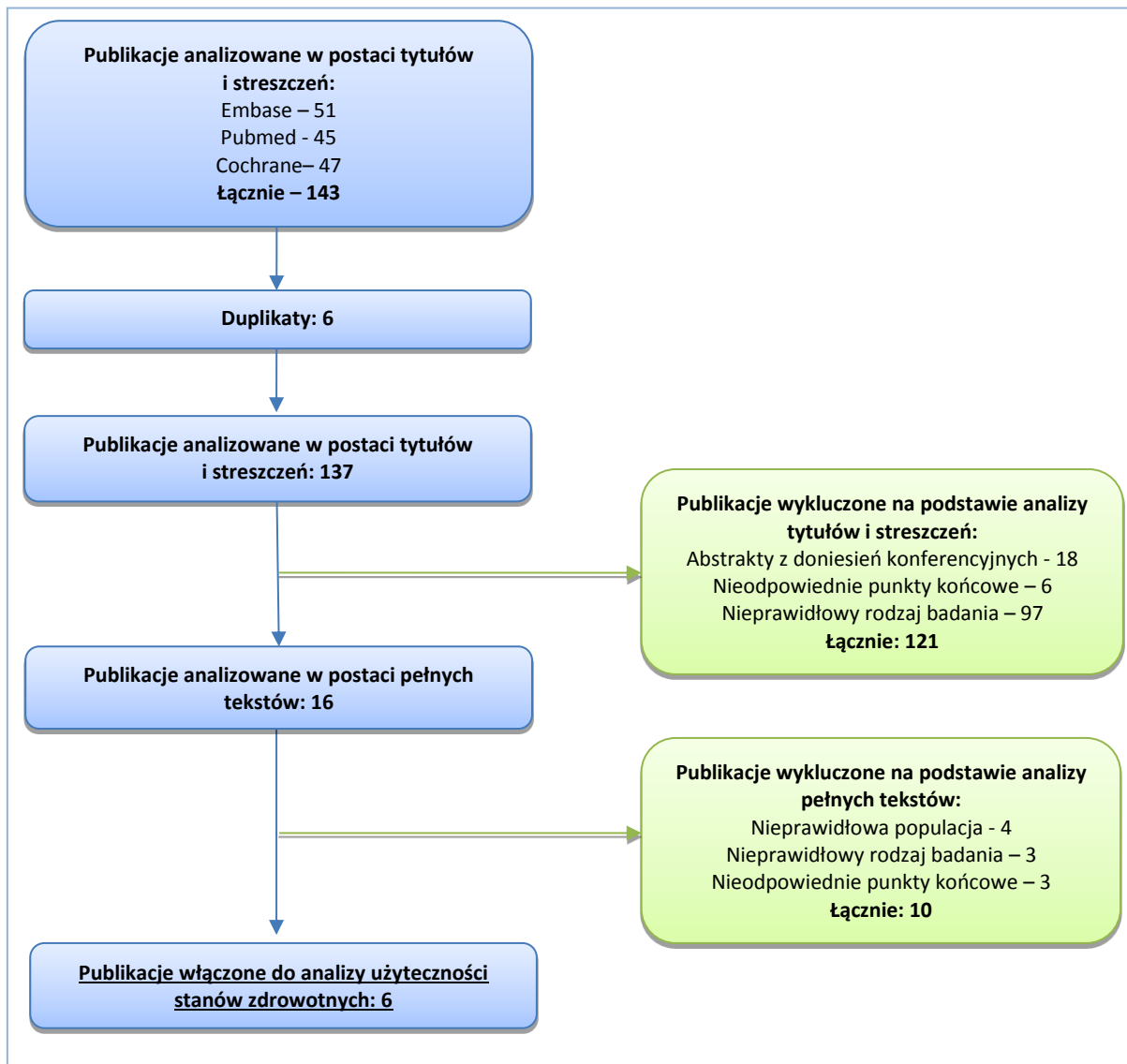


W dniu 9 października 2013 roku została wykonana aktualizacja wyszukiwania z zastosowaniem tej samej strategii wyszukiwania. W wyniku aktualizacji wyszukiwania do przeglądu zostało dodatkowo włączone 3 publikacje.

W dniu 11 maja 2015 roku została wykonana ponowna aktualizacja powyższego wyszukiwania w wyniku której uzyskano łącznie 143 trafień (Pubmed – 45, Cochrane Library – 47, Embase – 51) obejmujących 137 publikacji oraz 6 duplikatów. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 16 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 6 publikacji. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.



Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (data wyszukiwania – 11 maj 2015 rok).



Poniżej przedstawiono charakterystykę badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie.

Publikacja *Alba 2013* miała na celu przedstawienie analizy kosztów użyteczności porównującej terapię nab-paklitakselem z terapią sb-paklitakselem w populacji hiszpańskich pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Wartości użyteczności przyjęte w modelu zostały oszacowane na podstawie publikacji *Cooper 2003*, w tabeli poniżej przedstawiono tylko te wartości użyteczności, które nie były wcześniej opisywane.

W publikacji *Brown 1998* przedstawiono analizę kosztów-użyteczności porównującą stosowanie docetakselu lub paklitakselu po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii w leczeniu przerzutowego

raka piersi. W badaniu użyteczności stanów zdrowotnych obliczono wśród populacji pielęgniarek onkologicznych, przy pomocy metody loterii (z ang. *Standard Gamble, SG*). W badaniu wzięło udział 29 pielęgniarek z USA (wartości zastosowane w wariancie podstawowym) oraz po 25-30 z 5 krajów europejskich (wartości zastosowane w analizie wrażliwości).

W badaniu *Brown 2001* przeprowadzono analizę ekonomiczną porównującą stosowanie docetakselu, paklitakselu lub winorelbiny w leczeniu opornego na działanie antracykliny zaawansowanego raka piersi. W ramach analizy przeprowadzono badanie użyteczności stanów zdrowotnych występujących w zaawansowanym raku piersi, z wykorzystaniem metody SG, wśród 30 pielęgniarek onkologicznych w Wielkiej Brytanii (dane wykorzystane w analizie podstawowej) oraz wśród 150 pielęgniarek z czterech innych krajów Europy Zachodniej (dane wykorzystane w analizie wrażliwości).

W analizie kosztów-użyteczności *Cameron 2008* porównano dwie sekwencje leczenia zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych, stosowanych u kobiet po menopauzie leczonych uprzednio tamoksyfenem. Sekwencje różniły się między sobą obecnością lub brakiem terapii fulwestrantem, stosowanej w 2. lub 3. linii leczenia (po wcześniejszej terapii niesteroidowym inhibitorem aromatazy – anastrozolem lub letrozolem). Indeksy użyteczności dla poszczególnych linii leczenia pozyskano wśród lekarzy za pomocą wizualnej skali analogowej (z ang. *Visual Analogue Scale, VAS*).

W badaniu *Cykert 2004* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności stosowania tamoksyfenu w chemoprewencji raka piersi. W ramach badania, wśród 106 kobiet z populacji ogólnej, dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu, z zastosowaniem metody SG.

Publikacja *De Cock 2005* przedstawia wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania bisfosfonianów (ibandronian vs kwas zoledronowy i pamidronian) u pacjentek z przerzutami do kości towarzyszącymi rakowi piersi, będących w trakcie chemioterapii. W badaniu wykorzystano opublikowane dane dotyczące użyteczności oraz, przy braku danych literaturowych, poczyniono założenia odnośnie wzrostu wartości użyteczności związanego z leczeniem ibandronianem.

W publikacji *De Haes 1991* sprawdzano wpływ programu profilaktycznego na jakość życia chorych z rakiem piersi. W badaniu została zastosowana metoda wizualnej skali analogowej (VAS), która następnie została przeliczona przy użyciu funkcji  $TTO = 1 - (1 - VAS)$ .

W badaniu *De Koning 1992* rozważano konsekwencje społeczne dwóch różnych strategii prowadzenia powszechnych badań przesiewowych w kierunku raka piersi oraz ich skutki w postaci ograniczenia występowania zaawansowanych postaci choroby. W ramach badania dokonano pomiaru preferencji

wśród 18 pracowników służby zdrowia oraz 13 ekspertów klinicznych, korzystając z metody VAS. Wartości użyteczności stanów zdrowotnych związanych z leczeniem raka piersi uzyskano poprzez przeliczenie wartości na skali VAS, stosując do tego celu funkcję  $TTO = 1 - (1 - VAS)$ .

W badaniu *Dranitsaris 2000* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której porównano dwa inhibitory aromatazy – anastrozol i letrozol z leczeniem octanem megestrolu, stosowanych w hormonalnej terapii 2. linii MBC u kobiet w okresie postmenopauzalnym. Badanie użyteczności stanów zdrowotnych związanych z leczeniem MBC przeprowadzono z wykorzystaniem metody TTO, w grupie 25 kobiet z populacji ogólnej oraz, dla porównania, wśród 25 pracowników służby zdrowia Kanady.

Badanie *Dranitsaris 2009* przedstawia wyniki analizy ekonomicznej porównującej nową terapię nab-paklitakselem z terapią docetakselem lub paklitakselem, stosowanych u pacjentek z MBC. W ramach badania w grupie pielęgniarek (n=14) oraz farmaceutów (n=10) pracujących na oddziałach onkologicznych dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowotnych związanych z leczeniem taksanami.

Publikacja *Frederix 2013* miała na celu ocenę użyteczności i wydajności pracy u chorych z rakiem piersi w Szwecji i Holandii. Opisy stanów zdrowotnych związanych z zaawansowanym rakiem piersi z HER2-dodatnim zostały opracowane przy pomocy metody TTO wśród populacji chorych oraz lekarzy onkologów.

W badaniu *Frías 2010* dokonano analizy kosztów-użyteczności docetakselu w porównaniu do paklitakselu stosowanych w leczeniu chorych na przerzutowego raka piersi, będących w trakcie progresji po wcześniejszej terapii antracyklinami. W analizie wykorzystano indeksy użyteczności zaczerpnięte z literatury.

W badaniu *Hillner 1992* oceniano użyteczność kosztów standardowej chemioterapii (fluorouracyl, doksorubicyna i cyklofosfamid) w porównaniu do autologicznego przeszczepu szpiku w połączeniu z intensywną chemioterapią inicjującą (fluorouracyl, doksorubicyna i metotreksat), stosowanych u pacjentek z MBC (IV stadium zaawansowania) nieodpowiadających na terapię estrogenową. Użyteczności stanów zdrowotnych użyte w badaniu zostały oszacowane na skali VAS przez grupę lekarzy i pielęgniarek pracujących na oddziałach onkologicznych.

W badaniu *Hillner 2000*, wykorzystując dane z dwóch badań RCT, przeprowadzono analizę post-hoc kosztów-użyteczności pamidronianu stosowanego celem ograniczenia występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostno-szkieletowym u pacjentek z MBC i zmianami osteolitycznymi, jednocześnie leczonych systemowo (hormono- lub chemioterapia). Użyteczności stanów zdrowotnych zostały oszacowane przez grupę ekspertów klinicznych.

Celem badania *Hutton 1996* była analiza kosztów-żyteczności docetakselu w porównaniu do paklitakselu jako terapii 2. linii stosowanych u pacjentek z MBC opornym na działanie antracyklin. Indeksy użyteczności oszacowano przy pomocy metody SG i VAS w grupie 129 pielęgniarek pracujących na oddziałach onkologicznych z 4 krajów europejskich.

Kolejna odnaleziona publikacja – *Jones 2009*, stanowi krytyczny przegląd badań będących źródłem danych na temat skuteczności i kosztowej efektywności terapii, przedstawionych w przygotowanym do oceny przez NICE raporcie HTA dotyczącym zastosowania gemcytabiny w skojarzeniu z paklitaksellem w leczeniu I linii MBC u pacjentek poddanych uprzednio chemoterapii antracyklinami. Raport wykonany został przez zewnętrzną organizację, niezależną od NICE – Evidence Review Group (ERG), w ramach przeprowadzanej oceny technologii medycznej.

W badaniu *Launois 1996* przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności porównującą stosowanie w 2. linii leczenia pacjentek z MBC docetakselu, paklitakselu i winorelbiny. Pomiaru użyteczności z zastosowaniem metody loterii (SG) dokonano wśród 20 pielęgniarek.

Celem badania *Leung 1999* była ocena kosztów-żyteczności terapii paklitaksellem, docetakselem lub winorelbina stosowanych u pacjentek z MBC po progresji choroby związanej z leczeniem opartym na antracyklinach. W ramach analizy przeprowadzono badanie użyteczności stanów zdrowotnych metodą TTO wśród 25 zdrowych ochotników oraz 25 pacjentek chorych na raka piersi.

Celem badania *Lidgren 2007* była ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. *health-related quality of life*, HRQoL) wśród pacjentek z rakiem piersi w różnym stanie zaawansowania. Badanie przeprowadzono w grupie 345 chorych leczonych z powodu raka piersi w poradni onkologicznej przy Karolinska University Hospital w Szwecji, dla których było możliwe ustalenie historii choroby nowotworowej, w tym 65 pacjentek (19%) z przerzutową postacią choroby. Oceny HRQoL dokonano z zastosowaniem technik EQ-5D i TTO.

W badaniu *Lloyd 2006* w grupie 100 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii dokonano pomiaru preferencji w celu oceny użyteczności stanów zdrowia występujących w przerzutowym raku piersi. Opis stanów zdrowotnych przygotowano bazując na wykonanym przeglądzie literatury oraz konsultacjach z ekspertami klinicznymi. Do pomiaru użyteczności zastosowano metodę loterii (SG). Zmianę użyteczności względem podstawowego stanu choroby stabilnej, związaną z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, progresji choroby lub jednego z sześciu wyróżnionych zdarzeń niepożądanych, obliczano w oparciu o model mieszany z efektami losowymi na poziomie pacjenta.

Celem badania *Milne 2006* była ocena HRQoL przeprowadzona wśród 50 kobiet z populacji ogólnej Nowej Zelandii. Ocenie poddano 4 stany zdrowotne związane z zaawansowanym rakiem piersi. Ocenę HRQoL dokonano z zastosowaniem technik TTO, VAS oraz EQ-5D (w odniesieniu do norm populacyjnych nowozelandzkich i brytyjskich).

W badaniu *Montero 2012* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności porównującej skojarzoną terapię bewacyzumabem i paklitakselem z monoterapią paklitakselem w leczeniu pacjentek z MBC. Użyteczności stanów zdrowotnych w modelu oszacowano na podstawie wyżej opisanego badania *Lloyd 2006*.

W badaniu *Reed 2009* przeprowadzono analizę ekonomiczną w oparciu o dane z badania RCT III fazy, porównującego iksabepilon stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną oraz monoterapię kapecytabiną u kobiet z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi opornym na leczenie taksanami, wcześniej leczonych również antracyklinami. Użyteczności stanów zdrowotnych mierzono przy pomocy kwestionariusza Health Utilities Index Mark 3 (HUI 3) wśród pacjentek włączonych do badania w Kanadzie, Wielkiej Brytanii i USA, w trakcie wizyt pacjentek co 3 tyg. do zakończenia badania.

W publikacji *Refaat 2013* przedstawiono analizę kosztów użyteczności terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w porównaniu z monoterapią paklitakselem w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka piersi z HER2-ujemny.

Publikacja *Rodgers 2011* to przygotowany przez ERG dla NICE krytyczny przegląd badań będących źródłem danych na temat skuteczności i kosztowej efektywności terapii przedstawionych w raporcie HTA dostarczonym do oceny przez firmę Roche, dotyczącym zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w pierwszej linii leczenia pacjentek z MBC niewykazującym ekspresji receptorów HER2, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie. W publikacji przytoczono wybrane arbitralnie indeksy użyteczności, pochodzące z niesystematycznego przeglądu literatury.

Celem badania *Schleinitz 2006* była m.in. ocena użyteczności stanów zdrowotnych związanych z rakiem piersi (dokonana za pomocą techniki pomiaru SG) oraz związanych z różnymi opcjami terapeutycznymi (dokonana za pomocą techniki TTO). Badania dokonano w grupie 156 kobiet rekrutowanych w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej, niebędących w momencie rekrutacji w trakcie terapii przeciwnowotworowej.

Dane zawarte w publikacji *Sherrill 2008* pochodzą z badania III fazy, w którym porównywano terapię lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną w porównaniu z samą kapecytabiną w populacji kobiet

z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim. Pomiar użyteczności został wykonany za pomocą metody EQ-5D w populacji chorych biorących udział w badaniu.

W badaniu *Snedecor 2012* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności leczenia denosumabem w porównaniu z terapią kwasem zoledronowym, stosowanych w celu zapobiegania działaniom niepożądanym związanym z układem kostno-szkieletowym u pacjentek z MBC i obecnymi przerzutami do kości. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowotnych zostały oszacowane na podstawie danych z literatury.

W publikacji *Stopeck 2012* opisano analizę kosztów-efektywności stosowania denosumabu (w porównaniu z kwasem zoledronowym) u pacjentek z przerzutami do kości towarzyszącymi zaawansowanym postaciom nowotworów w podziale na typy nowotworów, w tym u chorych z rakiem piersi. W ramach analizy przeprowadzono badanie użyteczności stanów zdrowia. Wyjściową użyteczność chorych oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych stosując kwestionariusz EQ-5D, natomiast redukcję użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń związanych z układem kostno-szkieletowym oszacowano w grupie 126 badanych z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, przy pomocy metody TTO.

Celem badania *Takeda 2007* była ocena kosztów-użyteczności terapii gemcytabiną w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu 2. linii MBC po niepowodzeniu chemoterapii antracyklinami. Wykorzystane w modelu indeksy użyteczności zostały oszacowane na podstawie publikacji *Cooper 2003*, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu literatury.

Praca *Zhou 2009* miała na celu zbadanie porównanie wpływu na jakość życia terapii skojarzonej lapatynibem z kapecytabiną oraz monoterapii kapecytabiną w populacji chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z HER2-dodatnim. Do oceny jakości życia zostały wykorzystane kwestionariusze FACT-B oraz EQ-5D, który wypełniany były przez pacjentów w czasie wizyt kontrolnych.

W wyniku aktualizacji z dnia 11 maja 2015 roku do przeglądu zostało włączone 6 dodatkowych publikacji: *Kuchuk 2013*, *Delea 2013*, *Attard 2015*, *De Souza Bandeira 2015*, *Diaby 2014* oraz *Parkinson 2014*.

Celem badania *Kuchuk 2013* było ustalenie użyteczności działań niepożądanych występujących u kobiet z rakiem piersi w czasie chemioterapii. Badanie zostało przeprowadzone za pomocą metody loterii (z ang. *standard gamble*) w populacji 69 kobiet w wieku od 35-84 lat w różnych stopniach zaawansowania raka piersi (I, II, III, IV). Autorzy analizy *Delea 2013* wartości użyteczności wykorzystane w modelu mającym na celu ustalenie kosztowej efektywności terapii skojarzonej lapatynibem i letro-

zolem w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim dopasowali z dostępnych danych literaturowych: *Mouridsen 2001, Dobrez 2007, Delea 2010 oraz Lloyd 2006*. Celem badania *Attard 2015* była ocena kosztów efektywności neoadjuwantowej terapii pertuzumabem i trastuzumabem w populacji chorych z lokalnie zaawansowanym, zapalnym, lub wczesnym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2. Wartości użyteczności przyjęte w modelu zostały oszacowane na podstawie kanadyjskiej analizy kosztów efektywności dla adjuwantowej terapii trastuzumabem *Hedden 2012*. Z kolei w badaniu *De Souza Bandeira 2015* autorzy do oszacowania użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi korzystali z badania *Lloyd 2006*. Również w badaniu *Diaby 2014* przy wyborze użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych na przerzutowego raka piersi HER2-dodatnim korzystano z danych literaturowych *Lloyd 2006* oraz *Baselga 2012*. Publikacja *Parkinson 2014* jest przeglądem badań ekonomicznych dotyczących terapii trastuzumabem w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatni. W ramach przeglądu poddano analizę wartości użyteczności wykorzystanych w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.

Pochodzące z odnalezionych badań oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych występujących w przerzutowym/zaawansowanym raku piersi przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowotnych występujących w przebiegu zaawansowanego raka piersi. Należy zaznaczyć, że w części opisywanych badań źródłowych wyróżniono dodatkowe stany (np. związane z wczesną fazą zaawansowania nowotworu), dla czytelności nieobjęte poniższym zestawieniem.

*Tabela 8. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach.*

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
<u><i>Alba 2013</i></u>			
Na podstawie <i>Cooper 2003</i>	MBC	AEs w populacji odpowiadającej na leczenie	- 0,14*
		AEs w populacji ze stabilną chorobą	- 0,11*
<u><i>Attard 2015</i></u>			
Na podstawie <i>Hedden 2012</i>	lokalny zaawansowany, zapalny, lub wczesny rak piersi wykazujący ekspresję HER2	Choroba stabilna, 1 rok	0,97
		Choroba stabilna, 2 rok	0,99
		Wznowa lokalna	0,75
		Przerzuty	0,65
		Nawrót	0,68

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
<u>Brown 1998</u>				
SG	MBC	Początek terapii (2. linia)	Europa (5 krajów)	0,64
			USA + Europa	0,69
		CR/PR	Europa (5 krajów)	0,81
			USA + Europa	0,84
		SD	Europa (5 krajów)	0,65
			USA + Europa	0,70
		PD	Europa (5 krajów)	0,39
			USA + Europa	0,49
		Stan terminalny	Europa (5 krajów)	0,16
			USA + Europa	0,23
		Neuropatia obwodowa + PR	Europa (5 krajów)	0,58
			USA + Europa	0,56
		Neuropatia obwodowa + SD	Europa	0,41
			Europa (5 krajów)	0,44
		Ciężki obrzęk + PR	USA + Europa	0,82
			USA + Europa	0,76
		Ciężki obrzęk + SD	Europa (5 krajów)	0,68
			USA + Europa	0,62
		Ciężkie powikłania skórne	Europa (5 krajów)	0,65
			USA + Europa	0,56
Kardiotoksyczność	Europa (5 krajów)	0,54		
	USA + Europa	0,59		
Gorączka neutropeniczna + hospitalizacja	Europa (5 krajów)	0,42		
	USA + Europa	0,30		
Infekcja + hospitalizacja	Europa (5 krajów)	0,56		
	USA + Europa	0,60		
<u>Brown 2001</u>				
SG	MBC	Początek terapii (2. linia)	0,64	



Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
	PR/CR	0,84
	SD	0,62
	PD	0,33
	Stan terminalny	0,13
	Neuropatia obwodowa + PR/CR	0,62
	Ciężki obrzęk + PR/CR	0,78
	Ciężkie powikłania skórne PR/CR	0,56
	Gorączka neutropeniczna + hospitalizacja	0,24
	Infekcja niewymagająca hospitalizacji	0,48
<u>Cameron 2008</u>		
	I linia leczenia	0,81
	2. linia leczenia	0,73
	3. linia leczenia	0,53
	IV linia leczenia	0,42
	V linia leczenia	0,35
	BSC	0,19
VAS	Zaawansowany BC, HR+, okres postmenopauzalny	
	Populacja leczona fulwestrantem w II lub 3. linii	
	I linia leczenia	0,81
	2. linia leczenia	0,73
	3. linia leczenia	0,42
	IV linia leczenia	0,42
	V linia leczenia	-
	BSC	0,19
	Populacja nie leczona fulwestrantem	
	I linia leczenia	0,81
	2. linia leczenia	0,73
	3. linia leczenia	0,42
	IV linia leczenia	0,42
	V linia leczenia	-
	BSC	0,19
<u>Cykert 2004</u>		
SG	MBC ze zgonem w perspektywie 2 lat	0,30
<u>De Cock 2005</u>		
Oszacowania autorów publikacji; na podstawie Hout 2003	BC z przerzutami do kości	
	Wyjściowa (zaczepnięta z literatury)	0,40
	SREs (30% redukcja w stosunku do wartości wyjściowej)	0,28
	Terapia ibandronianem (brak SREa przez miesiąc)	0,42 (+ 0,02*)
	Terapia pamidronianem lub kwasem zole-dronowym (brak SREs przez miesiąc)	0,40

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
<u>De Haes 1991</u>			
TTO = 1 - (1 - VAS)	BC	Stadium terminalne	0,288
		Leczenie paliatywne + chemioterapia	0,531
		Leczenie paliatywne + radioterapia	0,591
		Leczenie paliatywne + operacja	0,617
		Leczenie paliatywne + hormonoterapia	0,663
		Początkowa chemioterapia	0,717
		Początkowa radioterapia	0,803
		Początkowa hormonoterapia	0,820
		2 miesiące do 1 roku po mastektomii	0,844
		Początkowa operacja	0,867
		Faza diagnostyczna	0,895
		2 miesiące do 1 roku po terapii mającej na celu uniknięcie mastektomii	0,914
		Czas wolny od choroby trwający powyżej 1 roku od mastektomii	0,947
		Czas wolny od choroby trwający powyżej 1 roku po terapii mającej na celu uniknięcie mastektomii	0,960
Uczestnictwo w badaniu przesiewowym	0,994		
<u>De Koning 1992</u>			
TTO /VAS [TTO = 1 - (1 - VAS)]	Zaawansowany BC	Terapia hormonalna	0,66
		Chirurgia paliatywna	0,62**
		Radioterapia	0,59**
		Chemioterapia	0,53**
		Stan termalny	0,29**
<u>Delea 2013</u>			
Na podstawie Dobrez 2007, Delea 2010, Lloyd 2006	MBC	Przed progresją choroby	0,86
		Po progresji choroby, redukcja	0,24
<u>De Souza Bandeira 2015</u>			
Na podstawie Lloyd 2006	MBC	Przeżycie wolne od choroby	0,74
		Progresja	0,44

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
<i>Diaby 2014</i>			
Na podstawie <i>Lloyd 2006,</i> <i>Baselga 2012</i>	SD	0,715	
	ewerolimus + eksemestan	Zapalenie jamy ustnej	-0,01208*
	eksemestan		-0,00151*
	ewerolimus + eksemestan	Anemia	-0,00906*
	eksemestan		-0,00151*
	ewerolimus + eksemestan	Duszności	-0,00604*
	eksemestan		0,00151*
	ewerolimus + eksemestan	hiperglikemia	-0,00604*
	eksemestan		-0,00151*
	ewerolimus + eksemestan	Oslabienie	-0,0046*
	eksemestan		0,00115*
	ewerolimus + eksemestan	Zapalenie płuc	-0,00453*
	eksemestan		0

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności		
<u><i>Dranitsaris 2000</i></u>					
TTO	MBC	Brak odpowiedzi na letrozol/anastrozol i progresji podczas terapii FAC	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,45 0,53	
		Brak odpowiedzi na letrozol/anastrozol i odpowiedź na FAC	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,67 0,57	
		Odpowiedź na terapię letrozolem	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,80 0,78	
		Odpowiedź na terapię anastrozolem	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,80 0,72	
		Brak odpowiedzi na octan megestrolu i progresja podczas terapii FAC	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,45 0,40	
		Brak odpowiedzi na octan megestrolu i odpowiedź na FAC	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,64 0,53	
		Odpowiedź na terapię octanem megestrolu	Populacja ogólna Pracownicy medyczni	0,80 0,67	
		<u><i>Dranitsaris 2009</i></u>			
		TTO	MBC	Terapia nab-paklitakselem	0,51
				Terapia docetakselem	0,44
				Terapia paklitakselem	0,36
		<u><i>Frederix 2013</i></u>			
TTO	Zaawansowany BC z HER2-dodatni	SD	Szwecja	0,81	
			Holandia	0,69	
		Biegunka	Szwecja	0,52	
			Holandia	0,50	
		Osłabienie	Szwecja	0,64	
			Holandia	0,56	
		Anemia	Szwecja	0,69	
			Holandia	0,59	
		Leukopenia	Szwecja	0,58	

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
	Holandia	0,60	
	Jadłowstręt	0,56	
	Holandia	0,66	
	Wysypka skórna	0,58	
	Holandia	0,54	
	Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory	0,54	
	Holandia	0,47	
	PD	0,61	
	Holandia	0,49	
<u>Frias 2010</u>			
	Odpowiedź	+0,07*	
	Choroba stabilna	0,72	
Na podstawie Brown 1998, Lloyd 2006	MBC	Progresja	- 0,27*
		AEs w terapii docetakselem	- 0,07*
		AEs w terapii paklitakselem	- 0,06*
<u>Hillner 1992</u>			
	Całkowita remisja	0,85	
	Chemioterapia	0,70	
	Częściowa remisja	0,60	
VAS	MBC	SD	0,50
		Intensywna chemioterapia indukcyjna	0,50
		PD	0,40
		ABMT bez komplikacji	0,30
		ABMT z komplikacjami	0,10
<u>Hillner 2000</u>			
		Terapia pamidronianem, brak SREs	1,00
bd.	MBC	Brak terapii, brak SREs	1,00
		Radioterapia	0,60
		Zabieg chirurgiczny	0,40

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
	Kompresja kręgosłupa	0,20	
	Hiperkalcemia	0,20	
	Inne złamania	0,80	
<b><u>Hutton 1996</u></b>			
SG	PR	Europa (4 kraje)	0,81
		Wielka Brytania	0,84
	PR + ciężki obrzęk obwodowy	Europa (4 kraje)	0,75
		Wielka Brytania	0,78
	SD	Europa (4 kraje)	0,62
		Wielka Brytania	0,62
	Stan przed rozpoczęciem terapii 2. linii	Europa (4 kraje)	0,59
		Wielka Brytania	0,56
	PR + ciężka neuropatia obwodowa	Europa (4 kraje)	0,53
		Wielka Brytania	0,62
	PD	Europa (4 kraje)	0,41
		Wielka Brytania	0,33
	Posocznica	Europa (4 kraje)	0,20
		Wielka Brytania	0,16
Stan terminalny	Europa (4 kraje)	0,16	
	Wielka Brytania	0,13	
<b><u>Jones 2009</u></b>			
bd.	MBC, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami	SD	0,80
		CR	0,72
		PD	0,46
		AEs (np. stabilne neuropatie)	0,70
<b><u>Kuchuk 2013</u></b>			
SG	BC (stopień: I, II, III, IV)	Biegunka (I/II stopień)	0,760
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (stopień I/II)	0,754
		Zapalenie śluzówki / zapalenie jamy ustnej (I/II stopień)	0,747

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności	
	Zapalenie śluzówki / zapalenie jamy ustnej (III/IV stopień)	0,739	
	Nudności (stopień I/II)	0,730	
	Neuropatia czuciowa (stopień I/II)	0,725	
	Neuropatia ruchowa (stopień III/IV)	0,725	
	Zmęczenie (stopień I/II)	0,719	
	Zmęczenie (stopień III/IV)	0,717	
	Utrata włosów	0,716	
	Bóle mięśni (stopień I/II)	0,715	
	Neuropatia ruchowa (stopień I/II)	0,715	
	Bóle mięśni (stopień III/IV)	0,704	
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (stopień III/IV)	0,700	
	Neuropatia czuciowa (stopień III/IV)	0,694	
	Biegunka (stopień III/IV)	0,677	
	Nudności (stopień III/IV)	0,621	
<u>Launois 1996</u>			
	Stan przed rozpoczęciem chemioterapii	0,86	
	Mała toksyczność	0,76	
	Ciężka reakcje skórna	0,72	
	Ciężka artralgia / mialgia	0,72	
	Gorączka neutropeniczna niewymagająca hospitalizacji	0,66	
	Wczesna PD	0,52	
SG	MBC, 2. linia	AEs ze strony układu pokarmowego + hospitalizacja	0,48
		Gorączka neutropeniczna + hospitalizacja	0,47
		Potwierdzona odpowiedź	0,81
		Potwierdzona odpowiedź + ciężki obrzęk obwodowy	0,74
		Potwierdzona odpowiedź + przerwanie leczenia z powodu ciężkiego obrzęku lub ciężkiej neuropatii	0,64
		Potwierdzona odpowiedź + ciężka neuropatia	0,57
		SD	0,75

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności				
	SD + ciężki obrzęk obwodowy		0,73			
	SD + przerwanie leczenia z powodu ciężkiego obrzęku obwodowego lub ciężkiej neuropatii		0,58			
	SD + ciężka neuropatia		0,50			
	PD		0,65			
	PD + przerwanie leczenia z powodu ciężkiego obrzęku obwodowego		0,58			
	PD + ciężki obrzęk obwodowy		0,53			
	PD + ciężka neuropatia		0,50			
	PD + przerwanie leczenia z powodu ciężkiej neuropatii		0,45			
	Opieka paliatywna		0,25			
<u>Leung 1999</u>						
TTO	MBC oporny na antracykliny	Terapia paklitakselem	Odpowiedź	Chorzy z BC	0,61	
				Populacja ogólna	0,62	
			Brak odpowiedzi	Chorzy z BC	0,26	
				Populacja ogólna	0,24	
			Terapia docetakselem	Odpowiedź	Chorzy z BC	0,49
					Populacja ogólna	0,51
		Brak odpowiedzi		Chorzy z BC	0,17	
				Populacja ogólna	0,17	
		Terapia winorelbiną		Odpowiedź	Chorzy z BC	0,77
					Populacja ogólna	0,80
			Brak odpowiedzi	Chorzy z BC	0,33	
				Populacja ogólna	0,41	



Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności			
<u>Lidgren 2007</u>						
TTO, EQ-5D	MBC	Wartość średnia	EQ-5D	0,685		
			TTO	0,820		
		Terapia hormonalna	EQ-5D	0,648		
			TTO	0,863		
		Chemioterapia	EQ-5D	0,692		
			TTO	0,776		
		Wystąpienie co najmniej jednego nowego przerzutu w okresie dłuższym niż 1 miesiąc od stwierdzenia pierwszego przerzutu	EQ-5D	0,661		
			TTO	0,791		
		Brak nowych przerzutów w okresie dłuższym niż 1 miesiąc od stwierdzenia pierwszego przerzutu	EQ-5D	0,690		
			TTO	0,825		
		<u>Lloyd 2006</u>				
		SG	MBC	SD	0,715	
Odpowiedź na leczenie	+ 0,075					
PD	- 0,272					
Gorączka neutropeniczna	- 0,150					
Biegunka/wymioty	- 0,103					
Zespół ręka-stopa	- 0,116					
Zapalenie błony śluzowej jamy ustanej	- 0,151					
Zmęczenie	- 0,115					
Utrata włosów	- 0,114					
<u>Milne 2006</u>						
TTO, VAS, EQ-5D	Zaawansowany BC	Terapia hormonalna	TTO	0,54		
			EQ-5D (Nowa Zelandia)	0,65		
		EQ-5D (Wielka Brytania)	0,54			
		VAS	0,60			
		Radioterapia + ciężki ból kostne	TTO	0,35		
			EQ-5D (Nowa Zelandia)	0,45		
			EQ-5D (Wielka Brytania)	0,31		

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności		
		VAS	0,25		
		TTO	0,13		
	Umiarkowana do ciężkiej hiperkalcemii	EQ-5D (Nowa Zelandia)	- 0,17		
		EQ-5D (Wielka Brytania)	- 0,05		
		VAS	- 0,52		
	Chemioterapia zamiast terapii hormonalnej, nie otrzymywanie radioterapii	TTO	0,46		
		EQ-5D (Nowa Zelandia)	0,49		
		EQ-5D (Wielka Brytania)	0,48		
		VAS	0,51		
<u>Montero 2012</u>					
Na podstawie Lloyd 2006	MBC	II i kolejne linie leczenia (przed stanem terminalnym)	0,45		
		Stan terminalny (ostatnie 6 miesięcy)	0,19		
		Terapia paklitakselem (I linia)	0,59		
		Terapia paklitakselem/bewacyzumabem (I linia)	0,60		
<u>Parkinson 2014</u>					
Na podstawie publikacji <sup>^</sup> : Brown 1998, Earle 2000, Johnston 2009, Lloyd 2006, Cooper 2003, Le 2009, Hut- ton 1996; Launois 1996	MBC HER+	Odpowiedź	0,84		
		SD	0,7; 0,65; 0,7		
		Progresja	0,49; 0,45; 0,496; 0,5		
		PFS	0,86; 0,73; 0,7639		
<u>Reed 2009</u>					
HUI 3	MBC	Okres aktywnego leczenia	CR/PR	0,67	
			Terapia iksabepilon + kapecytabina	SD	0,65
				PD	0,61
			Odpowiedź nieznana	0,28	
		Terapia kapecytabiną	CR/PR	0,77	
			SD	0,62	
			PD	0,68	
			Odpowiedź nieznana	0,58	

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności	
		Okres od zakończenia leczenia do progresji	Obecna kolejna terapia	0,49
			Brak kolejnej terapii	0,57
		Okres od progresji do śmierci	Obecna kolejna terapia	0,51
			Brak kolejnej terapii	0,69
<u>Refaat 2013</u>				
Oszacowania autorów publikacji	MBC z HER2(-)	PD	0,50	
		AEs związane z leczeniem	0,25	
<u>Rodgers 2011</u>				
SG, na podstawie Cooper 2003	MBC z HER2(-)	Odpowiedź na leczenie	0,81	
		SD	0,65	
		PFS	0,73	
		PD	0,45	
		Gorączka neutropeniczna lub neuropatia obwodowa	- 0,21*	
<u>Schleinitz 2006</u>				
SG	BC	Stadium III	0,56	
		Stadium IV (ER+)	0,42	
		Stadium IV (ER-)	0,41	
TTO	BC	Chemioterapia	0,48	
		Terapia hormonalna	0,54	
		Radioterapia	0,61	
<u>Sherrill 2008</u>				
EQ-5D	MBC z HER2-dodatni po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksanami i/lub trastuzumabem	Terapia: lapatynib + kapecytabina	Toksyczność stopień 3/4	0,60
			Okres bez progresji choroby i toksyczności	0,66
		Monoterapia kapecytabiną	Progresja choroby	0,41
			Toksyczność stopień 3/4	0,59
			Okres bez progresji choroby i toksyczności	0,66
			Progresja choroby	0,44
<u>Snedecor 2012</u>				
bd.	BC z przerzutami do kości	MBC – wartość wyjściowa, przed wystąpieniem SREs	0,5669	

Metoda pomiaru użyteczności	Populacja / Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności		
<u>Stopeck 2012</u>				
EQ-5D, TTO	BC	Wartość wyjściowa	0,66	
		Wystąpienie SRE	- 0,142*	
<u>Takeda 2007</u>				
Na podstawie Cooper 2003	MBC	Odpowiedź na leczenie	Brak AEs	0,81
			obecność AEs	0,67
		SD	Brak AEs	0,65
			obecność AEs	0,54
		PD	Brak AEs	0,45
			obecność AEs	0,45
<u>Zhou 2009</u>				
EQ-5D	MBC, po niepowodzeniu chemioterapii antracyklinami, taksanami i/lub trastuzumabem	Terapia: lapatynib + kapecytabina	0,64	
		Terapia: kapecytabina	0,66	

\* wzrost (+) lub redukcja (-) użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej;

\*\* wartość użyteczności została obliczona na podstawie danych z zawartych w publikacji;

^ przegląd badań ekonomicznych dotyczących terapii trastuzumabem. W publikacji przedstawiono tabelę z wartościami użyteczności wraz z referencją z badań ekonomicznych włączonych w wyniku przeglądu.

W zdecydowanej większości przedstawionych badań, użyteczność w okresie wolnym od progresji oceniano oddzielnie dla stanów odpowiedzi na leczenie oraz choroby stabilnej. Zgodnie z oczekiwaniami, użyteczności dla stanu odpowiedzi na leczeniu były generalnie wyższe niż w stanie SD, a najniższe wartości obserwowano w stanach progresji choroby i – w wyróżnianym dodatkowo w niektórych badaniach – stadium terminalnym.

### 1.3.10.2. Użyteczności przyjęte w modelu

Z uwagi na brak pomiaru użyteczności w populacji badania *CLEOPATRA*, zestaw użyteczności dla zdefiniowanych w modelu stanów zdrowia określono w oparciu o wykonany przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego raka piersi. W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności przedstawione w badaniu *Lloyd 2006*. Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- stany zdrowotne wyróżnione w badaniu *Lloyd 2006* odpowiadają stanom zdrowotnym niniejszego modelu,

- uwzględnienie w modelu redukcji użyteczności z powodu najważniejszych działań niepożądanych występujących w przebiegu leczenia raka piersi,
- użyteczności z *Lloyd 2006* stanowią wartości pośrednie w odniesieniu do alternatywnych źródeł danych odnalezionych w przeglądzie, zarówno dla oszacowania użyteczności w stanie bez progresji, jak i po progresji choroby,
- użyteczności pochodzące z badania *Lloyd 2006*, bazując na preferencjach społecznych najprawdopodobniej lepiej szacują użyteczności poszczególnych stanów zdrowia niż użyteczności przedstawione w pozostałych badaniach,
- badanie *Lloyd 2006* stanowi częste źródło danych dotyczących użyteczności w analizach ekonomicznych farmakoterapii zaawansowanego raka piersi, zarówno publikowanych (m.in. *Montero 2012*), jak i wykonanych na potrzeby oceny technologii medycznych przez agencję NICE (m.in. *NICE STA Trastuzumab 2010*, *NICE STA Eribulin 2011*, *NICE STA Fulvestrant 2011*),
- brak danych dotyczących oszacowań użyteczności zaawansowanej postaci raka piersi w polskiej populacji.

W badaniu *Lloyd 2006*, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, podjęto próbę oszacowania stanów użyteczności w przypadku pacjentów chorych na przerzutowego raka piersi. W tym celu poproszono 106 respondentów (reprezentatywna próba profilu demograficznego Anglii i Walii) o wypełnienie VAS (wizualna skala analogowa pomiaru użyteczności stanu zdrowia) oraz SG (metoda bezpośredniego pomiaru użyteczności na podstawie loterii). Ostatecznie w badaniu uwzględniono 100 respondentów (pominięto dane od 6 uczestników, którzy nie zrozumieli metody bezpośredniego pomiaru użyteczności za pomocą loterii).

Użyteczności stanów zdrowia, mierzone z użyciem bezpośredniej metody loterii standardowej (SG), analizowano w oparciu o model mieszany z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Jako zmienne towarzyszące modelowi uwzględniono zmienne demograficzne (wiek badanych), stany zdrowotne zaawansowanego raka piersi (odpowiedź na leczenie, progresja choroby) oraz najczęstsze działania niepożądane 3-4 stopnia (gorączka neutropeniczna, biegunka i wymioty, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, wypadanie włosów). Zdefiniowane czynniki (odpowiedź na leczenie, progresja choroby i poszczególne działania niepożądane) kodowano jako zmienne dychotomiczne z wartością 0 w przypadku braku obecności czynnika oraz 1 w przypadku jego wystąpienia. Model dla nieskorygowanych użyteczności  $u_{raw}$  ma postać liniową:

$$u_{raw} = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n = \sum_{i=1}^n b_ix_i$$

Użyteczności transformowano następnie przy użyciu funkcji logistycznej

$$u_{raw} = \ln\left(\frac{1 - u_{trans}}{u_{trans}}\right).$$

Ostatecznie, użyteczności dla dowolnej kombinacji uwzględnionych czynników (stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych) estymowano wzorem

$$u = \frac{e^{\sum_i(b_i \cdot x_i)}}{1 + e^{\sum_i(b_i \cdot x_i)'}}$$

gdzie  $x_i$  są parametrami modelu (kodowanymi jako 0 – brak, 1 – występowanie czynnika), a  $b_i$  - wartościami współczynników modelu mieszanego, odpowiadających zmiennym  $x_i$ . Współczynniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Parametry modelu mieszanego Lloyd 2006.

Parametr modelu ( $x_i$ )	Wartość współczynnika ( $b_i$ )	SE
Intercept (wyraz wolny)	0,008871	0,3196
wiek [lata]	0,0239	0,006946
odpowiedź na leczenie	0,4063	0,05521
progresja choroby	-1,1477	0,1031
gorączka neutropeniczna	-0,6603	0,08501
biegunka / wymioty	-0,4629	0,09929
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	-0,5184	0,09929
Zapalenie jamy ustnej	-0,6634	0,09929
Zmęczenie	-0,5142	0,09929
Utrata włosów	-0,5086	0,09929

Pomimo faktu, że w publikacji przedstawiono również średnie wartości użyteczności dla chorych w stanach: progresja, odpowiedź na leczenie oraz choroba stabilna, w analizie zdecydowano się wykorzystać wyniki modelu mieszanego, który pozwolił na jednoczesne uwzględnienie większej kombinacji zmiennych, przez co wyniki oszacowania są dokładniej dopasowane do populacji przedstawionej w badaniu CLEOPATRA (uwzględnienie zdarzeń niepożądanych, wieku). Uznano, że wyniki tego badania są użyteczne w przypadku szacowania jakości życia w każdym stanie, w jakim może znaleźć się chory w rozważanym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli zestawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu *Lloyd 2006* w poszczególnych ramionach badania *CLEOPATRA*. W badaniu nie przedstawiono częstości występowania erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej oraz zapalenia jamy ustnej, natomiast utrata włosów występowała u zaniedbywalnego odsetka chorych (u jednego chorego w ramieniu PLC+TRAS+DOC i u żadnego pacjenta leczonego pertuzumabem).

*Tabela 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. i wyższym w zależności od stosowanej terapii.*

Działanie niepożądane	Częstość (n/N)		Źródło
	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	
gorączka neutropeniczna	0,137 (56/408)	0,076 (30/396)	Swain 2015
biegunka / wymioty	0,108 (44/408)	0,066 (26/396)	Swain 2015 (biegunka); Swain 2013 (wymioty)
zmęczenie	0,022 (9/408)	0,033 (13/396)	Swain 2015

Spośród przedstawionych zdarzeń niepożądanych, w analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie gorączkę neutropeniczną, pominięto natomiast zdarzenia niepożądane w postaci biegunki i wymiotów oraz zmęczenia z uwagi na krótkotrwałość ich występowania (zdarzenia ustępują w przypadku modyfikacji dawki bądź też chory podejmuje się leczenia tych zdarzeń). Uwzględnienie obniżenia jakości życia chorych w całym okresie przebywania w okresie wolnym od progresji nie byłoby realistyczne, gdyż w przypadku długotrwałego utrzymywania się działań niepożądanych konieczne byłoby zaprzestanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku. Z tego względu biegunkę/wymioty oraz zmęczenie uwzględniono w kalkulacji użyteczności jedynie w analizie wrażliwości.

W oparciu o przedstawiony wzór na użyteczność z modelu *Lloyd 2006*, wartości współczynników modelu (Tabela 9) oraz dane dotyczące częstości działań niepożądanych (gorączki neutropenicznej w analizie podstawowej oraz dodatkowo biegunki/wymiotów i zmęczenia w AW; zob. Tabela 10), w pierwszym kroku obliczono użyteczności w podziale na odpowiedź na leczenie, chorobę stabilną i progresję choroby. Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów w badaniu *CLEOPATRA*, jako średni wiek chorych rozpoczynających leczenie przyjęto [redacted] (por. także Rozdział 1.3.8). W przypadku kalkulacji jakości życia dla chorych w stanie po progresji nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych, ponieważ okres raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniu trwał maksymalnie do momentu progresji choroby. W tabeli poniżej zaprezentowano użyteczności dla chorych w wieku wyjściowym w modelu ([redacted]).

Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku [redacted] w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Działanie niepożądane	użyteczność	
	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
odpowiedź na leczenie	0,832	0,838
choroba stabilna	0,768	0,775
progresja choroby	0,535	0,535

Sposób kalkulacji użyteczności na przykładzie choroby stabilnej w ramieniu PERT+TRAS+DOC, przedstawiono poniżej.

Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby obliczano jako średnią ważoną użyteczności dla odpowiedzi, choroby stabilnej oraz progresji choroby, przyjmując jako wagi odsetki pacjentów odpowiednio z odpowiedzią na leczenie, chorobą stabilną i progresją w badaniu *CLEOPATRA*, zaczerpnięte z publikacji *Baselga 2012*.

Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku 53,5 lat w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Działanie niepożądane	n (%*)	
	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
odpowiedź na leczenie	275 (81,3%)	233 (70,4%)
choroba stabilna	50 (14,8%)	70 (21,1%)
Progresja choroby	13 (3,8%)	28 (8,5%)

\* odsetek liczony spośród pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi

Przykładowo, proporcja chorych z odpowiedzią na leczenie wyniosła 81,3% w ramieniu PERT+TRAS+DOC, z chorobą stabilną – 14,8%, a z progresją – 3,8%. Stąd ważoną użyteczność PFS w ramieniu pertuzumabu obliczano jako (wyniki dla wieku początkowego [redacted]):

$$u_{PFS}^{(PERT)} = 81,3\% \cdot u_{resp} + 14,8\% \cdot u_{SD} + 3,8\% \cdot u_{PD} = 81,3\% \cdot 0,832 + 14,8\% \cdot 0,768 + 3,8\% \cdot 0,535 = 0,811.$$

Analogicznie obliczona użyteczność w ramieniu Lap/Kap wyniosła 0,799 dla pacjentów w wieku [redacted]

Zasadność uwzględnienia w kalkulacji średniej użyteczności PFS niewielkiego odsetka chorych z progresją wynika z faktu, że chorzy do momentu oceny przez niezależny ośrodek badawczy uczestniczyli w badaniu i otrzymywali leczenie, zatem traktowani byli jako chorych w stanie PFS. W rzeczywistości



chorzy również podlegają ocenie skuteczności leczenia w określonych odstępach czasu, istnieje więc ryzyko, że niewielki odsetek chorych przyjmuje lek mimo progresji, aż do najbliższej kontroli lekarskiej.

Użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby jest wspólna dla porównywanych interwencji i wynosi, w pierwszym roku modelu:

[Redacted]

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowotnych dla porównywanych ramion leczenia zaawansowanego raka piersi, przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku [Redacted] w zależności od interwencji.

Działanie niepożądane	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
okres wolny od progresji choroby (PFS)	0,811	0,799
progresja choroby (PPS)	0,535	

W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne oszacowania użyteczności w stanach PFS i progresji choroby, zidentyfikowane w oparciu o wykonany przegląd systematyczny użyteczności (zob. Rozdział 1.3.10.1). Wartości skrajne określono biorąc pod uwagę w pierwszej kolejności badania dla populacji z rakiem HER2-dodatnim.

Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia testowane w analizie wrażliwości.

Stan zdrowotny	Oszacowanie minimalne		Oszacowanie maksymalne	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
PFS	0,73	Parkinson 2014	0,86	Parkinson 2014, Delea 2013
Progresja choroby	0,41	Sherrill 2008	0,62 *	Delea 2013

\* obliczone jako różnica użyteczności w stanie PFS = 0,82 i redukcji użyteczności w wyniku progresji = 0,24 (Delea 2013)

W każdym wariancie AW, użyteczności w poszczególnych stanach są stałe w czasie oraz jednakowe dla porównywanych ramion leczenia.

### 1.3.11. Analiza kosztów i zużytych zasobów

W analizie przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi. W dodatkowej analizie przeprowadzonej z perspektywy społecznej,

poza bezpośrednimi kosztami medycznymi uwzględniono również kategorię kosztów społecznych wynikających z przedwczesnej umieralności pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.

W modelu ekonomicznym można wyróżnić następujące składowe bezpośrednich kosztów leczenia zaawansowanego raka piersi:

- koszty interwencji (pertuzumab, trastuzumab, docetaksel);
- koszty przepisania / podania interwencji;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;
- koszty po wystąpieniu progresji choroby (2. i 3. linia leczenia).

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*);
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (*MZ 23/04/2015*);
- Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (*NFZ 21/2015*);
- Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (*NFZ 80/2014*).

W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z podaniem leków oraz leczenia po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dane zostały opracowane przez MAHTA Sp. z o o. na potrzeby analizy HTA dla pertuzumabu z 2013 r. (MAHTA 2013) i zostały zweryfikowane i potwierdzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach analizy weryfikacyjnej raportu Wnioskodawcy (AOTM-DS-4351-8/2013, str. 98-99/138), jak również pogłębianej weryfikacji analizy ekonomicznej (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2015 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego oraz w zakresie chemioterapii, wynosi 52 zł.

Substancje czynne stosowane w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi są finansowane ze środków budżetowych w ramach programu lekowego (trastuzumab, lapatynib) oraz w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Kalkulację kosztów jednostkowych leków przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny jednostkowe refundowanych preparatów oraz dane sprawozdawcze NFZ zamieszczono w załącznikach (Rozdział 3.3– Rozdział 3.5). Szczegółowe oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 1.3.11.1. Koszty interwencji

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono kalkulację kosztów porównywanych interwencji. W obliczeniach zużycia leków uwzględniono omówione wcześniej parametry powierzchni i masy ciała pacjentów (zob. Rozdział 1.3.8).

#### 1.3.11.1.1. Koszt pertuzumabu (Perjeta®)

Produkt Perjeta® nie jest obecnie refundowany z budżetu płatnika publicznego. Proponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia produktu Perjeta® w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi [REDACTED]

Obliczenie ceny leku dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem VAT (8%) oraz marży hurtowej obowiązującej w 2015 roku (w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Proponowana cena urzędowa produktu leczniczego Perjeta®.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Koszt 1 mg leku [zł]
Perjeta®, 420 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cena hurtowa brutto i limit refundacji produktu leczniczego Perjeta® wynoszą [REDACTED]. Koszt jednego miligrama pertuzumabu jest równy [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Obliczony koszt miligrama substancji czynnej w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) przedstawiono w tabeli.

Tabela 16. Cena produktu leczniczego Perjeta® w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).

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

Cena jednostkowa leku Perjeta® [Redacted]

#### 1.3.11.1.2. Koszt trastuzumabu

Aktualnie substancja czynna trastuzumab jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia raka piersi (B.9, MZ 23/04/2015). W wykazie leków refundowanych znajduje się jeden produkt leczniczy Herceptin (EAN: 5909990855919), zawierający 150 mg trastuzumabu w postaci proszku do przygotowywania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Tabela 17. Aktualna wycena substancji czynnej trastuzumab (MZ 23/04/2015).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto (ex factory) [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa/limit finansowania [zł]	Cena jednostkowa [zł/mg]
Herceptin, 150 mg	2 480,00*	2 678,40	2 812,32	18,75

\* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Cena jednostkowa leku Herceptin obliczana w oparciu o wysokość limitu finansowania zawierającego 150 mg trastuzumabu wynosi 18,75 zł/mg.

[Redacted text]

#### 1.3.11.1.3. Koszt docetakselu

Ceny refundowanych preparatów docetakselu znajdujących się na obowiązującym na dzień 1 maja 2015 r. „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 23/04/2015), przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.3). Koszt jednostkowy w wariantcie bez uwzględnienia RSS (za miligram) docetakselu obliczono z podstawy limitu każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną. Następnie oszacowano średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w styczniu i lutym 2015 roku (*Komunikat DGL 25/05/2015*). Szczegółowe warunki finansowania oraz dane sprawozdawcze NFZ zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 3.3). Cena jednostkowa docetakselu obliczana w oparciu o wysokość limitu finansowania wynosi 7,312942 zł/mg.

Natomiast koszt jednostkowy docetakselu w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku okresie styczeń-luty 2015 (*Komunikat DGL 25/05/2015*). Znając liczbę zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających docetaksel oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji czynnej docetaksel. W kolejnym kroku obliczono koszt

jednostkowy substancji będący ilorzem sumy wartości refundacji wszystkich opakowań zawierających docetaxel oraz całkowitej ilości tej substancji czynnej. Cena jednostkowa docetakselu obliczana w oparciu o wartość zrefundowanych mg leku wynosi 1,463121 zł/mg.

#### 1.3.11.1.4. Dawkowanie leków w schematach

W poniższej tabeli przedstawiono schemat leczenia pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem chorych z nieresekcyjną wznową miejscową raka piersi lub uogólnionym rakiem piersi.

*Tabela 19. Schematy dawkowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PPL Perjeta® 2015, ChPL Perjeta®).*

Substancja czynna	Cykl	Schemat podawania
Pertuzumab	Cykl 1	początkowa dawka nasycająca wynosi 840 mg podawanych we wlewie dożylnym
	Cykl 2+	co 3 tygodnie podaje się dawkę 420 mg i.v.
Trastuzumab	Cykl 1	początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym
	Cykl 2+	co 3 tygodnie podaje się dawkę 6 mg/kg mc. i.v.
Docetaxel	Cykl 1	początkowa dawka wynosi 75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 tygodnie
	Cykl 2+	dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m <sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana

Schemat dawkowania produktu leczniczego Perjeta® jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Perjeta®) oraz projektem opisu programu lekowego z zastosowaniem pertuzumabu (PPL Perjeta® 2015).

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (Perjeta® APD 2015), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin®) w skojarzeniu z docetakselem (schemat TRAS+DOC).

*Tabela 20. Schematy dawkowania trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem stosowanego w ramach aktualnego programu lekowego (MZ 23/04/2015, Baselga 2012).*

Substancja czynna	Cykl	Schemat podawania
Trastuzumab	Cykl 1	początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym
	Cykl 2+	co 3 tygodnie podaje się dawkę 6 mg/kg mc. i.v.

Substancja czynna	Cykl	Schemat podawania
Docetaksel	Cykl 1	początkowa dawka wynosi 75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała co 3 tygodnie
	Cykl 2+	dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m <sup>2</sup> pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana

Dawkowanie docetakselu zostało przyjęte na podstawie PPL Perjeta® 2015 i jest zgodne z dawką DOC stosowaną w badaniu CLEOPATRA. Obecnie obowiązujący program lekowy leczenia raka piersi nie określa dawki dla podawania w skojarzeniu z trastuzumabem. Według projektu programu lekowego dla pertuzumabu, zalecana początkowa dawka docetakselu to 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, następnie docetaksel podaje się co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być modyfikowana w granicach 55-100 mg/m<sup>2</sup> w zależności od tolerancji na leczenie. W analizie podstawowej przyjęto dawkę na poziomie 75 mg/m<sup>2</sup> we wszystkich cyklach. Ze względu na względnie niski koszt docetakselu oraz jego zbliżone zużycie w porównywanych ramionach, to upraszczające założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

Według treści obowiązującego programu lekowego leczenia raka piersi możliwe są dwa schematy podawania trastuzumabu. W przypadku pierwszego schematu początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 4 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego, następnie co tydzień podawana jest dawka podtrzymująca w wielkości 2 mg/kg masy ciała. W przypadku schematu alternatywnego początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 8 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego, następnie co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca w wielkości 6 mg/kg masy ciała. W celu pełnej zgodności z metodyką badania CLEOPATRA oraz z dawkowaniem tych leków w ramach schematu PERT+TRAS+DOC we wnioskowanym programie, przyjęto drugi z opisanych schematów podawania TRAS. Nie uwzględniono możliwości dzielenia fiołki leku pomiędzy chorych (łączna dawka uwzględnia więc stratę leku ponad wielkość rzeczywiście wykorzystaną). Jako średnią masę ciała chorego przyjęto

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono średnie dawki substancji czynnej trastuzumab.



Tabela 21. Dawka trastuzumabu.

Substancja czynna	Cykl	Dawka	
			Z uwzględnieniem liczby zużytych fiolek
Trastuzumab	Cykl 1		600 mg (= 4 fiołki)
	Cykl 2+		450 mg (= 3 fiołki)

W analizie przyjęto zatem dawkę trastuzumabu na poziomie 600 mg w pierwszym cyklu leczenia, oraz dawkę równą 450 mg w kolejnych cyklach leczenia (schematy: PERT+TRAS+DOC, TRAS+DOC).

[Redacted text]

#### 1.3.11.1.5. Koszt cyklu leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztów leczenia nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w przeliczeniu na pojedynczy cykl leczenia, przeprowadzoną w oparciu o:

- wyceny jednostkowe substancji czynnych (Rozdziały 1.3.11.1.1- 1.3.11.1.3);
- dawkowanie leków w poszczególnych schematach (Rozdział 1.3.11.1.4);
- charakterystyki pacjentów powiązanych z wielkością dawki (Rozdział 1.3.8, Tabela 3).

W poniższej tabeli zaprezentowano kalkulację kosztów cykli leczenia rozważanymi interwencjami w wariantcie, w którym został uwzględniony RSS.

Tabela 22. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia uwzględnionymi interwencjami (z RSS).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka jednorazowa [jedn. właściwa]	Dawka [mg]	podanie/cykl	Dawka/cykl [mg]	Koszt leku [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]	
<b>PERT + TRAS + DOC</b>								
cykl 1: PERT + TRAS + DOC	Pertuzumab	840 mg	840,00	1	840,00			
	Trastuzumab	600 mg	600,00	1	600,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
RAZEM (z taksanem)								

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka jednorazowa [jedn. właściwa]	Dawka [mg]	podanie/cykl	Dawka/cykl [mg]	Koszt leku [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]	
cykl 2+: PERT + TRAS + DOC	Pertuzumab	420 mg	420,00	1	420,00			
	Trastuzumab	450 mg	450,00	1	450,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
	RAZEM (z taksanem)							
	RAZEM (bez taksanu) *							
cykl 1: PERT + TRAS + DOC	Pertuzumab	840 mg	840,00	1	840,00			
	Trastuzumab	600 mg	600,00	1	600,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
	RAZEM (z taksanem)							
	RAZEM (bez taksanu) *							
cykl 2+: PERT + TRAS + DOC	Pertuzumab	420 mg	420,00	1	420,00			
	Trastuzumab	450 mg	450,00	1	450,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
	RAZEM (z taksanem)							
	RAZEM (bez taksanu) *							
<b>TRAS + DOC</b>								
cykl 1: TRAS + DOC	Trastuzumab	600 mg	600,00	1	600,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
	RAZEM (z taksanem)							
cykl 2+: TRAS + DOC	Trastuzumab	450 mg	450,00	1	450,00			
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>		1		1,4631		
	RAZEM (z taksanem)							
RAZEM (bez taksanu) *								

\* docetaksel stosowany jest przez 8 cykli

W poniższej tabeli zaprezentowano kalkulację kosztów cykli leczenia rozważanymi interwencjami w wariacie, w którym nie został uwzględniony RSS.

Tabela 23. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia uwzględnionymi interwencjami (bez RSS).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka jednorazowa [jedn. właściwa]	Dawka [mg]	podanie/cykl	Dawka/cykl [mg]	Koszt leku [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]	
<b>PERT + TRAS + DOC</b>								
cykl 1: PERT + TRAS + DOC (████████)	Pertuzumab	840 mg	840,00	1	840,00	████████	████████	
	Trastuzumab	600 mg	600,00	1	600,00	18,7488	11 249,28	
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	████████	1	████████	7,3129	████████	
	RAZEM (z taksanem)							████████
cykl 2+: PERT + TRAS + DOC (████████)	Pertuzumab	420 mg	420,00	1	420,00	████████	████████	
	Trastuzumab	450 mg	450,00	1	450,00	18,7488	8 436,96	
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	████████	1	████████	7,3129	████████	
	RAZEM (z taksanem)							████████
	RAZEM (bez taksanu) *							████████
<b>TRAS + DOC</b>								
cykl 1: TRAS + DOC	Trastuzumab	600 mg	600,00	1	600,00	18,7488	11 249,28	
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	████████	1	████████	7,3129	████████	
	RAZEM (z taksanem)							12 174,22
cykl 2+: TRAS + DOC	Trastuzumab	450 mg	450,00	1	450,00	18,7488	8 436,96	
	Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	████████	1	████████	7,3129	████████	
	RAZEM (z taksanem)							████████
RAZEM (bez taksanu) *							8 436,96	

\* docetaksel stosowany jest przez 8 cykli

### 1.3.11.1.6. Czas trwania leczenia PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC

W rejestracyjnym badaniu *CLEOPATRA*, pacjenci otrzymywali porównywane interwencje do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Podobnie, zgodnie z projektem programu leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem produktu Perjeta®, leczenie pertuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (*PPL Perjeta® 2015*). Czas do zakończenia leczenia (TTOT, z ang. *time-to-off treatment*) pertuzumabem i TRAS+DOC w badaniu *CLEOPATRA* definiowano jako przedział czasowy od pierwszego podania interwencji do daty ostatniego podania któregośkolwiek z leków.

Czas leczenia PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC modelowano analogicznie jak PFS i OS (zob. 1.3.9), tj. dopasowanie parametrycznych krzywych do danych empirycznych z badania *CLEOPATRA*, przy czym dopasowanie przeprowadzono łącznie dla obu ramion.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modeli czasu pozostawania na leczeniu oraz wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC).

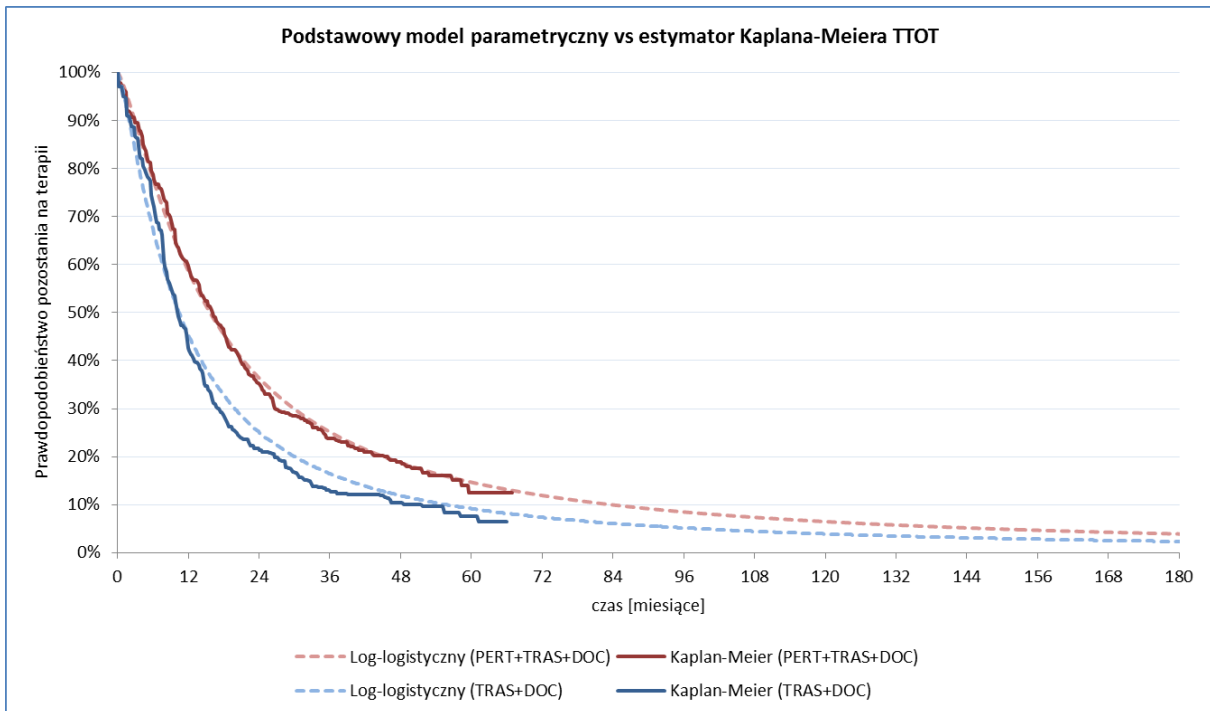
Tabela 24. Parametry dopasowanych krzywych TTOT i wartość AIC.

Rozkład	Lambda ( $\lambda$ )	Gamma ( $\gamma$ )	Delta ( $\delta$ )	AIC *
<b>PERT+TRAS+DOC</b>				
Weibulla	████	████		████
Wykładniczy	████			████
Log-logistyczny	████	████		████
Log-normalny	████	████		████
Uogólniony gamma	██	██	████	████
<b>TRAS+DOC</b>				
Weibulla	████	████		████
Wykładniczy	████			████
Log-logistyczny	████	████		████
Log-normalny	████	████		████
Uogólniony gamma	██	██	████	████

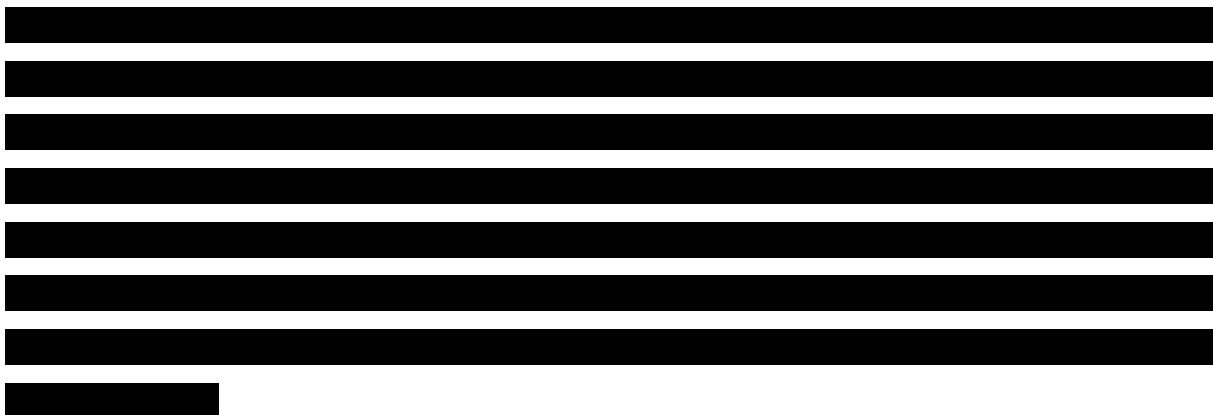
\* krzywe TTOT dopasowano łącznie dla obu grup, stąd wartości AIC odnoszą się do obu grup (wspólny model, gdzie interwencja stanowiła jedną ze zmiennych towarzyszących)

W analizie podstawowej przyjęto model log-logistyczny jako model o najlepszym dopasowaniu do danych oraz spójny z modelem PFS (leczenie trwa do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, więc założenie jednakowego typu krzywych dla PFS i TTOT wydaje się najbardziej racjonalne). W analizie wrażliwości testowano modele: uogólniony gamma i Weibulla, jak również model złożony z estymatora Kaplana-Meiera z ekstrapolacją wykładniczą.

Wykres 12. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TTOT) PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC w modelu ekonomicznym.



Na podstawie badania *CLEOPATRA* przyjęto, że docetaksel stosowany jest do 8 cyklu leczenia.



Biorąc pod uwagę, że progresja choroby stanowi podstawowe kryterium zakończenia leczenia pertuzumab i TRAS+DOC, w ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo wariant, w którym czas pozostawania na leczeniu modelowano zgodnie z przebiegiem krzywej PFS w całym horyzoncie analizy.

### 1.3.11.2. Koszt podania leków

Dawkę produktu leczniczego Perjeta® początkowo należy podawać w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą przez 30 do 60 minut. Każdorazowo

po wykonaniu wlewu produktu leczniczego Perjeta® i przed rozpoczęciem wlewu trastuzumabu lub docetakselu zalecane jest obserwowanie pacjentów przez 30 do 60 minut (*ChPL Perjeta®*).

W przypadku trastuzumabu dawka nasycająca powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Wlew dożylny produktu Herceptin powinien być obserwowany przez fachowy personel medyczny na wypadek wystąpienia działań niepożądanych. Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia działań niepożądanych (*ChPL Herceptin*).

Substancja czynna docetaksel podawana jest również w postaci wlewu.

Świadczenia w celu podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w formie infuzji dożylnej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 1.3.11.3. Koszty monitorowania

W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu odbywa się w ramach programów lekowych (aktualnie realizowany program leczenia raka piersi z udziałem trastuzumabu – załącznik B.9. do MZ 23/04/2015, oraz wnioskowany program leczenia zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem produktu pertuzumab – PPL Perjeta® 2015), koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia zostały zakwalifikowane jako „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi”. Zgodnie z załącznikiem 2 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. ryczałt za diagnostykę w programie leczenia raka piersi wynosi 51 pkt. Koszty rocznego ryczałtu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi	51	52	2 652,00

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w projekcie programu lekowego z zastosowaniem pertuzumabu (PPL Perjeta® 2015) nie różni się zasadniczo od diagnostyki w ramach aktualnego programu leczenia raka piersi z udziałem trastuzumabu, przyjęto za zasadne założenie jednakowego kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem.

Koszt rocznego ryczałtu diagnostycznego z perspektywy płatnika publicznego, na który składają się badania związane z kwalifikacją do programu i monitorowaniem leczenia, wynosi 2 652,00 zł. Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (NFZ 21/2015). W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 152,48 zł. Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 1.3.11.1.6).

### 1.3.11.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie kosztów uwzględniono działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia, w przypadku których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania między grupą badaną i kontrolną (Perjeta® AK 2015). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto z badania CLEOPATRA. Spośród zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia  $\geq 3$ ., dla których wykazano różnice pomię-

dzy PERT+TRAS+DOC i PLC+TRAS+DOC, dodatkowej terapii wymagają gorączka neutropeniczna oraz biegunka/wymioty (zdarzenia te rozpatrywano łącznie).

W analizie uwzględniono, iż leczenie gorączki neutropenicznej wymaga hospitalizacji chorych (hospitalizacja związana z wykonaniem programu, której wartość punktowa wynosi 9 pkt, zaś wycena jednego punktu jest równa 52 zł (NFZ 21/2015)). Na podstawie publikacji *Seweryn 2003* określono, że czas leczenia gorączki neutropenicznej wynosi 7 dni. Oznacza to, że koszt leczenia gorączki neutropenicznej jest równy 3 276 zł.

Kolejnym zdarzeniem niepożądanym jest biegunka/wymioty. Preparat Loperamid WZF (substancja czynna loperamid) jako jedyny finansowany jest z budżetu płatnika publicznego w leczeniu biegunki, w związku z czym wzięto go pod uwagę. Cenę preparatu Loperamid WZF zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ (MZ 23/04/2015).

Tabela 28. Wycena substancji czynnej loperamid (MZ 23/04/2015).

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	30 tabl.	10.0, Leki przeciwbiegunkowe - loperamid	5,18	7,57	7,57	3,79

Dawka dobową (DDD) loperamidu wynosi 10 mg (*WHO 2015*), a czas leczenia powinien wynosić maksymalnie 10 dni (*Medycyna praktyczna*). W związku z tym założono, że w czasie leczenia zostanie wykorzystane 2 opakowania leku. Do kosztu leku doliczony został koszt wizyty ambulatoryjnej chorego w poradni onkologicznej, której wartość punktowa wynosi 2 pkt, zaś wycena jednego punktu jest równa 52 zł (NFZ 21/2015).

Podkreślić należy, że do wyznaczenia średniego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na jednego chorego konieczne jest określenie częstości występowania tych zdarzeń. W tym celu uwzględniono odsetki wskazane w Analizie klinicznej (*Perjeta® AK 2015*). Koszty przedstawiono w poniższej tabeli. Jest to całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.

Ze względu na fakt, że dopłata do loperamidu stanowi jedyny zidentyfikowany w analizie koszt z perspektywy pacjenta, a koszt ten jest zaniedbywalny w stosunku do całkowitych wydatków płatnika, koszt obliczony dla perspektywy płatnika przyjęto jako wspólny dla obu perspektyw.

Tabela 29. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu odsetka chorych, u których te zdarzenia występują (PPP = PPP+P).

Zdarzenie niepożądane	Odsetek chorych		Koszt w przeliczeniu na jednego chorego [zł]	
	PERT + TRAS + DOC	PLC + TRAS + DOC	PERT + TRAS + DOC	PLC + TRAS + DOC
Gorączka neutropeniczna	13,73%	7,58%	449,65	248,18
Biegunka/wymioty *	10,78%	6,57%	12,03	7,33
Łącznie	-	-	461,68	255,51

\* uwzględniono sumę częstości biegunki (Swain 2015) i wymiotów st. 3/4 (Swain 2013)

Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na jednego chorego wynosi 461,68 zł (PERT+TRAS+DOC) oraz 255,51 zł (PLC+TRAS+DOC). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia (nie jest to zatem koszt cykliczny).

#### 1.3.11.5. Koszty po wystąpieniu progresji choroby

Metodykę obliczania kosztów kolejnych linii leczenia po zakończeniu terapii PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC oparto na wcześniejszej analizie ekonomicznej produktu Perjeta® (MAHTA 2013), ocenianej przez AOTMiT w 2013 roku (AOTM-DS-4351-8/2013). W analizie przyjęto, że 2. linią leczenia będzie Lap+Kap. Jest to jedyna refundowana terapia celowana dostępna w tym momencie dla chorego w ramach Programu lekowego leczenia raka piersi. Chorzy otrzymują leczenie 2. linią aż do momentu progresji. Koszty jednostkowe (1 miligrama) nieuwzględniające instrumentu podziału ryzyka poszczególnych substancji czynnych obliczono w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów zawierających daną substancję, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w dwóch pierwszych miesiącach 2015 roku (Komunikat DGL 25/05/2015). Natomiast koszty jednostkowe leków w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-luty 2015 (Komunikat DGL 25/05/2015). Dodatkowo uwzględniono koszt związany z monitorowaniem leczenia (diagnostyka w ramach programu lekowego oraz koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, patrz: Tabela 78). Koszt cyklu leczenia 2. linią wynosi 7 319,12 zł (z RSS) oraz 7 677,28 zł (bez RSS). Szczegółowe oszacowanie przedstawiono w Rozdziale 3.5

W analizie wrażliwości przyjęto, że w miejsce Lap+Kap chorym będą podawane 2 wybrane schematy chemioterapii,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted] Średni koszt leków wraz z kosztem podania schematów ustalono na poziomie 2 138,26 zł (z RSS) i 2 163,36 zł (bez RSS) za 21 dniowy cykl leczenia. Wielkość tę obliczono za pomocą danych zamieszczonych w Rozdziale 3.5.

W modelu uwzględniono ponadto koszty 3. linii z zastosowaniem standardowej chemioterapii, naliczane cyklicznie w okresie od zakończenia terapii drugiej linii (Lap+Kap) do zgonu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wielkości te określono na podstawie Ob-

wieszczenia Ministra Zdrowia, wartości refundowanych leków przez NFZ oraz zaleceń PUO (Polska Unia Onkologii) (MZ 23/04/2015, PUO 2014, Komunikat DGL 25/05/2015). Tabela zawierająca schematy leczenia, dawkowanie, częstości ich podawania w okresie życia chorego oraz koszty została dołączona w postaci załącznika (Rozdział 3.5). Średni koszt leków 21-dniowego cyklu leczenia 3. linii ustalono na poziomie 740,31 zł (z RSS) oraz 795,66 zł (bez RSS).

Rozkład chorych ze stanu „progresja choroby” do podstanów leczenia drugiej oraz trzeciej linii wyznaczono za pomocą dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu w jakim chory leczony Lap+Kap pozostawał w stanie PFS w badaniu *CEREBEL* (*Pivot 2012, Pivot 2015*). Uwzględniono wynik zdrowotny dla podgrupy chorych, którzy otrzymywali wcześniej leczenie przy pomocy TRAS (HR=1,13; Lap+Kap vs TRAS+Kap). Wykonano porównanie pośrednie pomiędzy chorymi leczonymi PERT+TRAS+DOC w badaniu *CLEOPATRA* (HR=0,68; *Swain 2015*) oraz chorymi leczonymi Lap+Kap. Wspólną referencją dla porównania był schemat chemioterapii oparty na trastuzumabie (TRAS+standardowa chemioterapia). W ten sposób wyznaczono wartość parametru HR na poziomie 0,60 (=0,68/1,13). Dysponując HR dla porównania PERT+TRAS+DOC vs. Lap+Kap (w drugiej linii po TRAS) wyznaczono krzywą PFS dla Lap+Kap (w drugiej linii w niniejszej analizie) poprzez korektę dopasowania funkcji wykładniczej PFS ramienia PERT+TRAS+DOC. Przedstawiona wyżej korekta możliwa jest dzięki przyjęciu założenia o stałym hazardzie, który występuje w przypadku rozkładu wykładniczego. Należy zaznaczyć, że rozkład stanu progresji na podstany 2. i 3 linii wpływa jedynie na koszty kolejnych linii, gdyż wszystkie pozostałe parametry modelu (w tym wyniki zdrowotne) są wspólne dla

chorych z progresją. Z tego względu okres leczenia 2. i 3. linii przedstawiano w analizie jako jeden stan po wystąpieniu progresji choroby (zob. Wykres 1).

#### *1.3.11.6. Koszty pośrednie oceniane z perspektywy społecznej*

Metodykę oceny kosztów z perspektywy społecznej oparto na wcześniejszej analizie dla leku Perjeta®, przygotowanej w 2013 roku (MAHTA 2013). Metodyka oceny kosztów pośrednich i uwzględnione źródła danych zostały przyjęte bez zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej (AOTM-DS-4351-8/2013), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

Przy ocenie kosztów pośrednich należy zwrócić uwagę na istnienie tzw. kosztów realnych i płatności transferowych. O kosztach realnych można mówić wtedy, gdy środki są zużywane na produkcję dóbr i usług. Zużycie tych środków w jednym obszarze redukuje możliwość produkowania dóbr i usług w innym obszarze. Płatności transferowe są z kolei przeniesieniem środków od jednego podmiotu do drugiego. Przykładami takich płatności mogą być renty i emerytury wypłacane przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Suma przepływów w ramach społeczeństwa w tym przypadku jest zerowa. Płatności transferowych nie uwzględnia się zatem przy szacowaniu kosztów pośrednich.

Ponieważ oceniane w niniejszym opracowaniu technologie medyczne różnią się ze względu na przeżycie całkowite chorych, jako różniący koszt pośredni uwzględniono koszt utraconej produktywności związany z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Pozostałe zidentyfikowane kategorie kosztów pośrednich występujących w przebiegu zaawansowanego raka piersi (koszty nieobecności w pracy, koszty zmniejszonej produktywności w trakcie pracy, koszty niepełnosprawności) uznano za nieróżniące (zaliczono je do kategorii kosztów wspólnych) pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia i pominięto w analizie.

Analizę przeprowadzono na podstawie danych z 2013 roku (są to najbardziej aktualne dostępne dane). W przypadku braku danych z roku 2013 przyjęto wartości z lat poprzednich. Spośród różnych wymienianych w literaturze podejść do kalkulacji kosztów utraconej produktywności wybrano mierznik PKB (ceny bieżące) w przeliczeniu na jednego pracującego, uznając go za najlepsze odzwierciedlenie średniego wkładu jednej osoby pracującej w Produkt Narodowy.

Przedwczesna śmierć pacjentki związana z chorobą powoduje ograniczenie potencjału produkcyjnego danego społeczeństwa, które również należy rozpatrywać w kategoriach kosztowych. Kosztem jest PKB nie wytwarzany przez chorego, który przedwcześnie zmarł z powodu choroby (metodyka ta zakłada, że chory pracowałby średnio tak samo długo jak osoby zdrowe z populacji generalnej, wytwa-

rzając przeciętny PKB na osobę). W celu określenia kosztów jakie ponosi społeczeństwo należy ustalić jaki jest PKB wytwarzany przez jednego zatrudnionego, a następnie odnieść go do średniego wskaźnika zatrudnienia kobiet chorych na raka piersi w Polsce. Wykorzystanie wskaźnika jest konieczne, ponieważ średnie realne koszty wiążą się z przedwczesną umieralnością jedynie w przypadku chorych zatrudnionych i wytwarzających PKB. PKB na zatrudnionego został obliczony jako iloraz wartości PKB w Polsce w 2015 roku i liczby osób zatrudnionych, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Produkt Krajowy Brutto na zatrudnionego (GUS 2014).

Parametr	Wartość parametru
PKB w 2013 roku	1 662 052 mln zł
Liczba pracujących w wieku od 15 lat	15 713 000
PKB na zatrudnionego	105 775,60 zł

Aby oszacować PKB rocznie wytwarzane przez jedną chorą (lub inaczej utraconą produktywność w wyniku przedwczesnej śmierci) należy ustalić średni wskaźnik zatrudnienia kobiet chorych na raka piersi, który jest bezpośrednio związany ze strukturą wiekową chorych na raka piersi. Strukturę wiekową chorych na raka piersi przyjęto na podstawie

[Redacted]

[Redacted] Przyjęto, wskaźnik zatrudnienia chorych w danych przedziałach wiekowych na podstawie wskaźnika zatrudnienia kobiet z populacji generalnej dla odpowiednich przedziałów wiekowych według danych GUS za rok 2013 (GUS 2014). Roczna utrata produktywności na osobę odpowiada iloczynowi ważonego wskaźnika zatrudnienia chorych (35,69%) oraz PKB na zatrudnionego w Polsce (105 775,60 zł).

Wyniki oszacowania dla utraconej produktywności chorych w wyniku śmierci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszt utraconej produktywności w wyniku przedwczesnej śmierci chorego

Wiek	Liczba chorych*	Wskaźnik zatrudnienia kobiet**	Roczna utrata produktywności na osobę	Utrata produktywności w jednym 21-dniowym cyklu
15-24	[Redacted]	19,80%	[Redacted]	[Redacted]
25-34	[Redacted]	69,60%	[Redacted]	[Redacted]
35-44	[Redacted]	75,40%	[Redacted]	[Redacted]

Wiek	Liczba chorych*	Wskaźnik zatrudnienia kobiet**	Roczna utrata produktywności na osobę	Utrata produktywności w jednym 21-dniowym cyklu
45-54	█	71,50%	█	█
55 i więcej	█	16,30%	█	█
ŚREDNIA		35,69%***	█	█

\* dane zaczerpnięte z █

\*\* dane zaczerpnięte z GUS 2014;

\*\*\* średnia ważona wskaźnikiem zatrudnienia w poszczególnych grupach wiekowych;

# średnia roczna utrata produktywności obliczona na podstawie średniej ważonej wskaźnika zatrudnienia kobiet (=35,09%).

Ponieważ na podstawie danych GUS możliwe było ustalenie jedynie wskaźnika zatrudnienia kobiet w wieku 55 lat i więcej (nie było możliwości określenia zatrudnienia kobiet wyłącznie w przedziale wiekowym 55-60 lat), obliczenie średniego wskaźnika zatrudnienia dla kobiet w wieku przedemerytalnym (czyli do 60 roku życia) byłoby niedokładne i wiązałoby się z ograniczeniem. Dlatego w opracowaniu wyznaczono średni wskaźnik zatrudnienia kobiet w wieku 15 lat i więcej, w tym również 55 lat i więcej (czyli bez ograniczenia wieku maksymalnego). Uwzględniając fakt, że średnia długość życia Polek wynosi 81,1 lat (GUS 2014) należy zakładać, że obliczona średnia utrata produktywności społeczeństwa kończy się maksymalnie wraz z osiągnięciem tego wieku przez kobiety. Ponieważ w modelowaniu średni początkowy wiek kobiet wynosi █ natomiast czas modelowania wynosi 20 lat, wiek 81,1 lat nie zostaje przez chore osiągnięty. W efekcie koszt utraty produktywności społeczeństwa będzie naliczany od momentu zgonu chorej aż do momentu zakończenia modelowania.

### 1.3.12. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Masa ciała pacjentów	█	Średnia wyjściowa masa ciała pacjentów w badaniu CLEOPATRA
Powierzchnia ciała pacjentów	█	na podstawie średniej masy ciała ( $W=$ █) i średniego wzrostu ( $H=$ █) pacjentów w badaniu CLEOPATRA, z wykorzystaniem wzoru Dubois: $BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
Wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia	█	Średni wyjściowy wiek pacjentów w badaniu CLEOPATRA
Dawkowanie w 21-dniowym cyklu	PERT+TRAS+DOC	PERT: 840 mg (cykl 1), następnie 420 mg TRAS: 600 mg (cykl 1), następnie 450 mg DOC: 75 mg/m <sup>2</sup>
		Schemat zgodny z projektem programu lekowego (PPL Perjeta® 2015) oraz badaniem CLEOPATRA (Baselga



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
		2012; Swain 2013, Swain 2015)
TRAS+DOC	TRAS: 600 mg (cykl 1), następnie 450 mg DOC: 75 mg/m <sup>2</sup>	Schemat zgodny z opisem istniejącego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9. do obwieszczenia MZ 23/04/2015) oraz badaniem CLEO-PATRA (Baselga 2012; Swain 2013, Swain 2015)
Cena zbytu netto za opakowanie Perjeta®		Wnioskowana cena zbytu netto, informacja pozyskana od Zamawiającego
Pertuzumab		Na podstawie informacji pozyskanej od Zamawiającego (cena zbytu netto oraz proponowany instrument RSS)
Trastuzumab	18,7488 zł (wariant bez RSS);	W wariantach z RSS: Na podstawie informacji pozyskanej od Zamawiającego ( W wariantach bez RSS: Na podstawie limitu refundacji (załącznik do obwieszczenia MZ 23/04/2015, wykaz: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), z ważeniem liczbą zrefundowanych opakowań (Komunikat DGL 25/05/2015 NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii)
Koszty jednostki [miligrama] substancji czynnych		W wariantach z RSS: Cenę efektywną oszacowano na podstawie liczby i wartości zrefundowanych opakowań (Komunikat DGL 25/05/2015) W wariantach bez RSS: Na podstawie limitu refundacji (załącznik do obwieszczenia MZ 23/04/2015, wykaz: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), z ważeniem liczbą zrefundowanych opakowań (Komunikat DGL 25/05/2015)
Docetaksel	7,3129 zł (bez RSS); 1,4631 zł (z RSS)	
Koszty podania / przepisania leków		
PERT+TRAS+DOC		
TRAS+DOC		

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
			[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	PERT+TRAS+DOC	152,48 zł / cykl 3-tyg. (każda perspektywa)	założenie kwoty ryczałtu za diagnostykę jak w obecnie finansowanym programie leczenia raka piersi (51 pkt/rok; załącznik nr 2 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r; <i>NFZ 21/2015</i> )
	TRAS+DOC	152,48 zł / cykl 3-tyg. (każda perspektywa)	na podstawie rocznej kwoty ryczałtu w aktualnie realizowanym programie lekowym z udziałem TRAS+DOC (51 pkt/rok; załącznik nr 2 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r; <i>NFZ 21/2015</i> )
Koszt leczenia działań niepożądanych	PERT+TRAS+DOC	461,68 zł	częstość działań niepożądanych (uwzględniono AE stopnia 3-4, w przypadku których wystąpiły różnice istotne statystycznie) – badanie <i>CLEOPATRA</i> (Swain 2013, Swain 2015); koszty jednostkowe epizodów – w oparciu o założone ścieżki leczenia (JGP) i wycenę świadczeń NFZ
	TRAS+DOC	255,51 zł	
Koszt leczenia 2. linii / cykl		7 319,12 zł (z RSS); 7 677,28 zł (bez RSS)	Na podstawie <i>MAHTA 2013</i> , Komunikat DGL 25/05/2015; zob. Załącznik 3.5.1
Koszt leczenia 3. linii / cykl		740,31 zł (z RSS); 795,66 zł (bez RSS)	Na podstawie <i>MAHTA 2013</i> , Komunikat DGL 25/05/2015; zob. Załącznik 3.5.2
Koszt utraconej produktywności związany z przedwczesną umieralnością		[REDACTED]	<i>GUS 2014</i> , [REDACTED] zob. Tabela 31
Przeżycie całkowite (OS)	PERT+TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	Dopasowanie parametrycznych funkcji przeżycia do obserwowanych danych z badania <i>CLEOPATRA</i> . Analiza statystyczna przeprowadzona z wykorzystaniem procedury PROC LIFEREG w programie SAS (dane dostarczone przez Wnioskodawcę, przedstawione w Rozdziałach 1.3.9.1 (Tabela 4), 1.3.9.2 (Tabela 5) i 1.3.11.1.6 (Tabela 24) oraz w oddzielnym załączniku w programie Microsoft Excel)
	TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	PERT+TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	
	TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	
Czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami	PERT+TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	
	TRAS+DOC	Model log-logistyczny, parametry rozkładu: [REDACTED]	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Liczba cykli DOC / pacjenta		8	Mediana liczby cykli DOC w badaniu CLEOPATRA (Swain 2013)
Użyteczność w stanie PFS	PERT+TRAS+DOC	zmienna zależna od wieku chorych (0,811 w pierwszym roku modelu)	w oparciu o model mieszany Lloyd 2006, szczegóły: zob. Rozdział 1.3.10.2
	TRAS+DOC	zmienna zależna od wieku chorych (0,799 w pierwszym roku modelu)	
Użyteczność w stanie po progresji choroby		zmienna zależna od wieku chorych (0,535 w pierwszym roku modelu)	w oparciu o model mieszany Lloyd 2006, szczegóły: zob. Rozdział 1.3.10.2
Roczna stopa dyskontowa	Koszty	5,0%	AOTMiT 2010
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy		20 lat	AOTMiT 2010

\* wartości parametru  $\lambda$  w skali 1 miesiąca

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3

### 1.3.13. Walidacja modelu

#### 1.3.13.1. Walidacja wewnętrzna

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

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

Szczegółowe wyniki analizy scenariuszy w ramach walidacji wewnętrznej przedstawiono w załączniku 3.6.

Pierwotny model farmakoekonomiczny, skonstruowany na potrzeby oceny ekonomicznej leku Perjeta® i wykorzystany w dalszej adaptacji w niniejszej analizie, został dwukrotnie zwalidowany pod względem struktury oraz przyjętych założeń i oceniony bez zastrzeżeń w ramach: analizy weryfikacyjnej raportu Wnioskodawcy (Nr: AOTM-DS-4351-8/2013) oraz pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® pod kątem nowej,

pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r (AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014).

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

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.2.

#### **1.3.13.2. Walidacja konwergencji**

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania pertuzumabu we wskazaniu zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4, a próbę odniesienia do wyników niniejszej analizy – w Rozdziale 1.7.

#### **1.3.13.3. Walidacja zewnętrzna**

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego i wolnego od progresji, uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono z estymatorem Kaplana-Meiera w badaniu *CLEOPATRA*. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 33. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne z badania CLEOPATRA (estymator K-M)*
<b>OS</b>			
12-mies. OS [%]	PERT+TRAS+DOC	92%	94%
	TRAS+DOC	87%	89%
24-mies. OS [%]	PERT+TRAS+DOC	80%	80%
	TRAS+DOC	70%	70%
36-mies. OS [%]	PERT+TRAS+DOC	67%	68%
	TRAS+DOC	55%	54%
48-mies. OS [%]	PERT+TRAS+DOC	57%	58%
	TRAS+DOC	44%	45%
60-mies. OS [%]	PERT+TRAS+DOC	49%	50%
	TRAS+DOC	36%	36%
Mediana OS [mies.]	PERT+TRAS+DOC	58,6	56,5
	TRAS+DOC	41,9	40,8
<b>PFS</b>			
12-mies. PFS [%]	PERT+TRAS+DOC	66%	66%
	TRAS+DOC	52%	52%
24-mies. PFS [%]	PERT+TRAS+DOC	43%	42%
	TRAS+DOC	27%	27%
36-mies. PFS [%]	PERT+TRAS+DOC	29%	30%
	TRAS+DOC	16%	18%
48-mies. PFS [%]	PERT+TRAS+DOC	22%	24%
	TRAS+DOC	11%	15%
60-mies. PFS [%]	PERT+TRAS+DOC	17%	19%
	TRAS+DOC	8%	11%
Mediana PFS [mies.]	PERT+TRAS+DOC	20,0	18,7
	TRAS+DOC	13,1	12,4

Ocenę długookresowych projekcji modelu (poza horyzontem objętym badaniem RCT) przeprowadzono poprzez zestawienie odsetków 10- i 15-letnich przeżyć całkowitych uzyskanych w modelu z przeżyciami chorych od momentu diagnozy przerzutowego raka piersi (n=2 435), pochodzącymi z zewnętrznego rejestru pacjentów z nowotworami (Tumorregister München; zob. także Rozdział 1.3.9.2). Jako że rejestr nie obejmował chorych leczonych pertuzumabem, wyniki odniesiono do krzywych przeżycia w ramieniu standardowego komparatora.

Tabela 34. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs długookresowe wyniki z rejestru Tumorregister München.

Parametr	Ramię leczenia	Projekcja modelu ekonomicznego	Wyniki empiryczne z rejestru Tumorregister München
<b>OS</b>			
10-letni OS [%]	TRAS+DOC	■	■
15-letni OS [%]	TRAS+DOC	■	■

Projekcje modelu ekonomicznego poza horyzontem badania wydają się akceptowalne. Odsetki 10- i 15-letnich przeżyć w modelu są numerycznie wyższe w stosunku do danych z rejestru, jednak należy zauważyć, że mediana przeżycia chorych w rejestrze monachijskim była wyraźnie krótsza (nieco ponad 2 lata) niż mediana przeżycia chorych z ramienia TRAS+DOC w CLEOPATRA (41 miesięcy), co również mogło wpłynąć na odsetki długoletnich przeżyć.

Podsumowując, porównanie wyników modelu z danymi empirycznymi wskazuje na akceptowalną projekcję przeżycia w modelu, przy czym ze względu na możliwe przeszacowanie przez krzywą log-logistyczną odsetków przeżyć poza horyzontem RCT uznano za zasadne przetestowanie wariantów z użyciem modeli przeżycia całkowitego o szybszym tempie wygasania (gamma, Weibulla). Wpływ przyjęcia alternatywnych modeli przedstawiono w analizie wrażliwości (zob. Rozdział 1.6).

## 1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.4.1. Metodyka

#### 1.4.1.1. Cel

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

#### 1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

#### 1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 12 czerwca 2015 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT w bazach informacji medycznych Embase, PubMed oraz Cochrane Library.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowanymi strategiami wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz jednostki chorobowej), przedstawionymi w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) - Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR cost* OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR cma OR 'cea'/exp OR cea OR cua	920 439
#2	'Perjeta®'/exp OR Perjeta®	2 181
#3	'pertuzumab'/exp OR 'pertuzumab'	2 236
#4	#2 OR #3	2 236
#5	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	388 774
#6	#1 AND #4 AND #4 AND [embase]/lim	110

Data przeszukania: 12 czerwiec 2015 rok

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) - PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR cost* OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua	456 981
#2	pertuzumab OR Perjeta®	451
	"breast cancer"	190 047
#3	#1 AND #2 AND #3	7

Data przeszukania: 12 czerwiec 2015 rok

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR cost* OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua	65 705
#2	pertuzumab OR Perjeta®	65
	"breast cancer"	17 947
#3	#1 AND #2 AND #3	1

Data przeszukania: 12 czerwiec 2015 rok

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 118 publikacji, które zostały poddane analizie.

#### 1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową;
- Interwencja: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem;
- Komparator: dowolna strategia leczenia;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.



Kryteria wyłączenia badań:

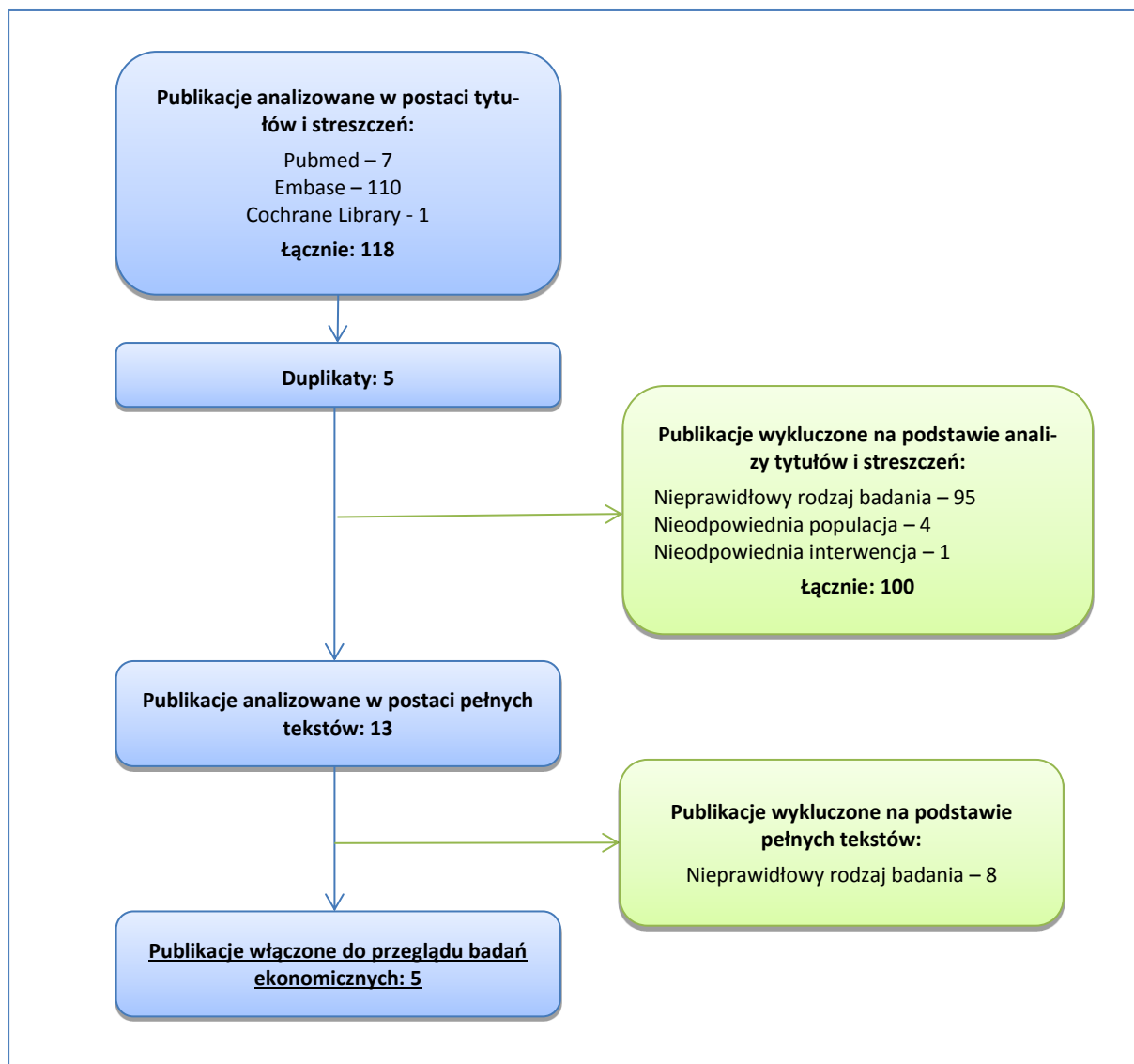
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

#### 1.4.2. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Embase, PubMed i Cochrane Library z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 118 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 12 czerwca 2015 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 5 publikacji, w tym 3 doniesienia konferencyjne (*Nazco 2014, Saenz Ariza 2014, Smith 2015*) oraz 2 publikacje wtórne, w których przywołano wyniki farmakoekonomicznych analiz HTA Wnioskodawcy w Wielkiej Brytanii i Kanady (*Fleeman 2015, Lamond 2014*). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań ekonomicznych włączonych do analizy.

Tabela 38. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Perjeta® w populacji chorych na raka piersi.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Nazco 2014</i>			
Hiszpania	<p>Populacja: dorośli chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami;</p> <p>Sposób modelowania: bd.;</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego (w tym przypadku władze szpitala)</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: bd.</p>	<p>docetaksel + trastuzumab + pertuzumab</p> <p>vs</p> <p>docetaksel + trastuzumab</p>	<p><u>ICER:</u></p> <p>15,127 €/PFS/rok</p>
<i>Saenz Ariza 2014</i>			
Kolumbia	<p>Populacja: dorośli chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami;</p> <p>Sposób modelowania: model Markowa;</p> <p>Typ analizy: CEA, CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Horyzont: 15 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok.</p>	<p>docetaksel + trastuzumab + pertuzumab</p> <p>vs</p> <p>docetaksel + trastuzumab</p>	<p><u>ICER:</u></p> <p>200,509 \$/LYG</p> <p>249,582 \$/QALY/LYG</p>
<i>Smith 2015</i>			
Wielka Brytania	<p>Populacja: chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z progresją;</p> <p>Sposób modelowania: bd.</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: bd.</p> <p>Horyzont: bd.</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%/rok.</p>	<p>pertuzumab + trastuzumab + (docetaksel)</p>	<p>Nie istnieje cena minimalna przy której pertuzumab byłby poniżej progów opłacalności: 20 000€/QALY lub 50 000€/QALY</p>
<i>Fleeman 2015</i>			
Wielka Brytania	<p>Populacja: dorośli chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami (na podstawie CLEOPATRA);</p> <p>Sposób modelowania: model globalny; 3 stany (PFS, progresja, zgon);</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Horyzont: 25 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 3,5%/rok.</p>	<p>docetaksel + trastuzumab + pertuzumab</p> <p>vs</p> <p>docetaksel + trastuzumab</p>	<p>Szczegółowe wyniki analizy podstawowej nie zostały ujawnione.</p> <p>Zgodnie z analizą wrażliwości prawdopodobieństwo, że terapia skojarzona pertuzumabu z trastuzumabem i docetakselem będzie poniżej progu opłacalności 30 000 £/QALY wynosi 0%.</p>
<i>Lamond 2014</i>			
Kanada	<p>Populacja: dorośli chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami;</p> <p>Sposób modelowania: bd.;</p>	<p>docetaksel + trastuzumab + pertuzumab<sup>^</sup></p> <p>vs</p> <p>docetaksel + trastuzumab</p>	<p><u>ICER:</u></p> <p>262 263 \$/QALY – 303 726 \$/QALY</p>

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
------	----------	------------	-------

Typ analizy: CUA;  
Perspektywa: bd.;  
Horyzont: 10 lat;  
Dyskontowanie: bd.

^ trastuzumab (1 fiołka 420 mg) i pertuzumab (1 fiołka 440 mg) sprzedawane w jednym opakowaniu Perjeta®-Herceptin Combo Pack.

## 1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi (PERT+TRAS+DOC; TRAS+DOC);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej (PERT+TRAS+DOC) zamiast komparatora (TRAS+DOC);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P);
- dodatkowo z perspektywy społecznej; zasadność uwzględnienia w ocenianym problemie zdrowotnym wszystkich kosztów związanych z chorobą wynika z faktu, że zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatorów ma istotny wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych a tym samym korzystnie wpływa na zwiększenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa. W długim horyzoncie czasowym należy zakładać, że w wyniku stosowania wnioskowanej technologii medycznej skutecznie ograniczony zostanie spadek potencjału produkcyjnego społeczeństwa stanowiący dla niego koszt („*mortality cost*”).

Wyniki z perspektywy płatnika (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P) przedstawiono wspólnie, gdyż ze względu na zerowe koszty świadczeniobiorcy wyniki dla obu perspektyw są jednakowe.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględniania RSS.

Należy podkreślić, że wariant bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS), rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji i nie

będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pertuzumabu.

### 1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

#### 1.5.1.1. Zestawienie kosztów

##### 1.5.1.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie. Koszty w ramieniu pertuzumabu przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (pertuzumab; trastuzumab; docetaksel)	████████	████████
w tym: koszt pertuzumabu	████████	█
Podanie / przepisanie leków	17 811	12 417
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	6 164	4 297
Leczenie działań niepożądanych	458	252
Koszty po progresji choroby	72 607	77 985
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████

Tabela 40. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP/PPP+P, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (pertuzumab; trastuzumab; docetaksel)	████████	246 803
w tym: koszt pertuzumabu	████████	-
Podanie / przepisanie leków	17 811	12 417
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	6 164	4 297
Leczenie działań niepożądanych	458	252

Składowa kosztu całkowitego [zł]	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Koszty po progresji choroby	76 962	82 517
<b>Łączny koszt</b>	████████	346 286

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zaawansowanego raka piersi z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przypadający na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, wynosi ██████████ (z uwzględnieniem RSS) i ██████████ (bez uwzględnienia RSS) w ramieniu pertuzumab oraz ██████████ (z uwzględnieniem RSS) i 346,3 tys. zł u chorych otrzymujących TRAS+DOC. Najistotniejszą składową kosztu w ramieniu PERT+TRAS+DOC stanowił koszt refundacji produktu Perjeta®, którego udział w całkowitym koszcie leczenia wynosi odpowiednio ██████████ (z uwzględnieniem RSS) i 51% (bez uwzględnienia RSS). Wyższy koszt podania leków, diagnostyki i monitorowania w ramieniu pertuzumabu wynika z dłuższego czasu leczenia w stosunku do komparatora.

#### 1.5.1.1.2. Perspektywa społeczna

Zestawienie kosztów leczenia zaawansowanego raka piersi z perspektywy społecznej zamieszczono w poniższej tabeli. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

*Tabela 41. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).*

Składowa kosztu całkowitego [zł]	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (pertuzumab; trastuzumab; docetaksel)	████████	████████
w tym: koszt pertuzumabu	████████	█
Podanie / przepisanie leków	17 811	12 417
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	6 164	4 297
Leczenie działań niepożądanych	458	252
Koszty po progresji choroby	72 607	77 985
Koszty społeczne	275 416	315 387
<b>Łączny koszt</b>	████████	████████

Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (pertuzumab; trastuzumab; docetaksel)	██████████	246 803
w tym: koszt pertuzumabu	██████████	0
Podanie / przepisanie leków	17 811	12 417
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	6 164	4 297
Leczenie działań niepożądanych	458	252
Koszty po progresji choroby	76 962	82 517
Koszty społeczne	275 416	315 387
<b>łącznie koszt</b>	██████████	661 673

Dodatknie pertuzumabu do trastuzumabu i docetakselu prowadzi do oszczędności kosztów społecznych związanych z przedwczesną umieralnością, w wysokości 40 tys. zł na jednego pacjenta. Koszty w pozostałych kategoriach są jednakowe jak z perspektywy wspólnej płatnika (por. Rozdział 1.5.1.1.1).

### 1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Wyniki zdrowotne	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	różnica
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	4,045	3,063	0,981
Czas przeżycia całkowitego [lata]	5,793	4,600	1,193
Czas wolny od progresji choroby [lata]	2,765	1,819	0,946

Dodatknie produktu Perjeta® do terapii trastuzumabem w skojarzeniu z docetakselem prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (dyskontowany efekt inkrementalny: 0,95 PFLYG) oraz całkowitego czasu przeżycia (dyskontowany efekt inkrementalny: 1,19 LYG). Dyskontowany



efekt zdrowotny terapii PERT+TRAS+DOC, wyrażony w dodatkowych latach życia skorygowanych o jakość, wynosi 0,98 QALY.

Dodatkowo w poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej schematu PERT+TRAS+DOC w porównaniu z TRAS+DOC, pochodzących z rejestracyjnego badania RCT *CLEOPATRA*, jedynej próby z randomizacją włączonej do przeprowadzonej analizy klinicznej leku Perjeta® (*Perjeta® AK 2015*).

Tabela 44. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie CLEOPATRA).

Czas przeżycia całkowitego (OS)				
Analiza	mediana OS [miesiące]			HR (95% CI); istotność różnicy
	PERT+TRAS+DOC	PLC+TRAS+DOC	różnica	
Pierwsza analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 13.05.2011; <i>Baselga 2012</i> )	nie osiągnięta	nie osiągnięta	-	0,64 (0,47; 0,88); p = 0,005
Druga analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 14.05.2012; <i>Swain 2013</i> )	nie osiągnięta	37,6	-	0,66 (0,52; 0,84); p = 0,008
<b>Analiza ostateczna</b> (data odcięcia danych 11.02.2014; <i>Swain 2015</i> )	<b>56,5</b>	<b>40,8</b>	<b>15,7</b>	<b>0,68 (0,56; 0,85); p &lt; 0,001</b>

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)				
Analiza	mediana PFS [miesiące]			HR (95% CI); p
	PERT+TRAS+DOC	PLC+TRAS+DOC	różnica	
<b>Ocena niezależna</b>				
Pierwsza analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 13.05.2011; <i>Baselga 2012</i> ) *	18,5	12,4	6,1	0,62 (0,51; 0,75); p < 0,001
<b>Ocena badacza</b>				
Pierwsza analiza <i>interim</i> (data odcięcia danych 13.05.2011; <i>Baselga 2012</i> )	18,5	12,4	6,1	0,65 (0,54; 0,78); p < 0,001
<b>Analiza ostateczna</b> (data odcięcia danych 11.02.2014; <i>Swain 2015</i> )	<b>18,7</b>	<b>12,4</b>	<b>6,3</b>	<b>0,68 (0,58; 0,80); p &lt; 0,001</b>

Odpowiedź obiektywna (ORR)				
Analiza	Odsetek odpowiedzi obiektywnych			RB/RR (95% CI), p, NNH/NNT (95% CI)
	PERT+TRAS+DOC	PLC+TRAS+DOC	różnica	
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST; pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs placebo + trastuzumab + docetaksel; badanie CLEOPATRA ( <i>Baselga 2012 i Swain 2013</i> )	<b>80,2%</b>	<b>69,3%</b>	<b>10,8 p.p.</b>	<b>RB = 1,16 (1,06; 1,27)**</b> , IS

\* ocena niezależna PFS zakończona po wstępnej analizie

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych (*Perjeta® AK 2015*);

IS istotne statystycznie.

### 1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dodania produktu Perjeta® do schematu TRAS+DOC przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP), perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywę społeczną.

#### 1.5.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego PERT+TRAS+DOC lub TRAS+DOC w leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Perjeta® do schematu TRAS+DOC oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
PERT+TRAS+DOC	██████	4,045	██████	0,981	██████
TRAS+DOC	██████	3,063			
<b>Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)</b>					
PERT+TRAS+DOC	██████	4,045	██████	0,981	██████
TRAS+DOC	██████	3,063			
<b>Perspektywa społeczna</b>					
PERT+TRAS+DOC	██████	4,045	██████	0,981	██████
TRAS+DOC	██████	3,063			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem zamiast wyłącznie TRAS+DOC wynosi:

- ██████ z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej;
- ██████ perspektywy społecznej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii pertuzumabem wynosi 0,98 QALY. Całkowite koszty są wyższe o [redacted] PPP; PPP+P) lub o [redacted] (perspektywa społeczna) w ramieniu otrzymującym produkt Perjeta®.

### 1.5.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego PERT+TRAS+DOC lub TRAS+DOC w leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego, inkrementalne koszty i efekty wynikające z dodania produktu Perjeta® do schematu TRAS+DOC oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

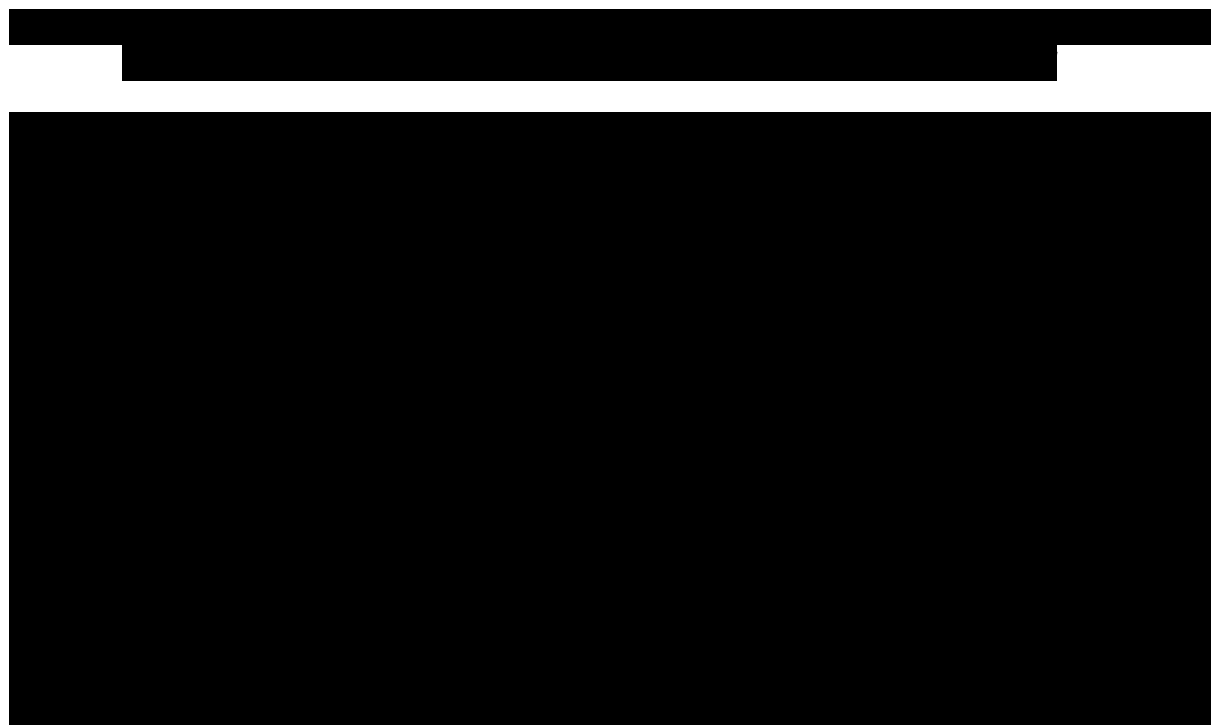
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
<b>Perspektywa płatnika publicznego (PPP)</b>					
<b>PERT+TRAS+DOC</b>	[redacted]	4,045	[redacted]	0,981	[redacted]
<b>TRAS+DOC</b>	346 286	3,063			

Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
PERT+TRAS+DOC	██████	4,045	██████	0,981	██████
TRAS+DOC	346 286	3,063	██████		██████
Perspektywa społeczna					
PERT+TRAS+DOC	██████	4,045	██████	0,981	██████
TRAS+DOC	661 673	3,063	██████		██████

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem zamiast wyłącznie TRAS+DOC wynosi:

- ██████ z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej;
- ██████ z perspektywy społecznej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zobrazowano na poniższym wykresie.



Dodatkowy efekt zdrowotny terapii pertuzumabem wynosi 0,98 QALY. Całkowite koszty są wyższe o ██████ PPP; PPP+P) lub o ██████ (perspektywa społeczna) w ramieniu otrzymującym produkt Perjeta®.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pertuzumabu.

### 1.5.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Perjeta® (fiolka 420 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora (TRAS+DOC) jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

#### 1.5.3.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki analizy progowej ceny produktu Perjeta® (1 fiolka 420 mg pertuzumabu) w wariacie z uwzględnieniem RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Oszacowanie progowej ceny produktu Perjeta® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Perjeta® 420 mg [zł]
Płatnika publicznego (PPP)	██████████
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	██████████
Spółeczna	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania PERT+TRAS+DOC zamiast TRAS+DOC, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP/PPP+P) oraz ██████████ (perspektywa społeczna).

#### 1.5.3.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy progowej ceny produktu Perjeta® (1 fiolka 420 mg) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Oszacowanie progowej ceny produktu Perjeta® (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Perjeta® 420 mg [zł]
Płatnika publicznego (PPP)	██████████
Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	██████████
Spółeczna	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania PERT+TRAS+DOC zamiast TRAS+DOC, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi ██████████ (PPP/PPP+P) oraz ██████████ (perspektywa społeczna) bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

## 1.6. Analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

### 1.6.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 49. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Przeżycie całkowite (OS)	Model log-logistyczny	model Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14) Do AW wybrano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych i realistycznej długookresowej projekcji przeżycia.
		model gamma	
		estymator KM + ekstrapolacja parametryczna	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Model log-logistyczny	model log-normalny	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14). Do AW wybrano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych.
		model gamma	
		estymator KM + ekstrapolacja parametryczna	
Czas pozostawania na leczeniu (TTOT)	Model log-logistyczny	model Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14) Do AW wybrano inne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych.
		model gamma	
		estymator KM + ekstrapolacja parametryczna	
		zgodny z czasem przeżycia bez progresji (TTOT=PFS)	
Leczenie 2. linii	Lap+Kap	Standardowa CTH	Schematy CTH (NF i FEC) wybrane na podstawie zaleceń PUO spośród schematów [redacted]
Koszty podania leków i.v.	[redacted]	Oszacowanie minimalne: porada ambulatoryjna (104 zł)	Na podstawie [redacted] ustalono, że podanie schematów z [redacted]



Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: hospitalizacja jednodniowa (468 zł)	zastosowaniem trastuzumabu może być rozliczane w ramach świadczenia ambulatoryjnego lub hospitalizacji. Wyceny świadczeń zaczerpnięto z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe), stanowiącego załącznik 1 do Zarządzenia NFZ 21/2015
Masa ciała	██████	70,08 kg	W analizie podstawowej przyjęto masę ciała z badania RCT, a w AW testowano wartość oszacowaną dla populacji polskiej
		Oszacowanie minimalne: 0,73 (dla obu schematów)	<i>Parkinson 2014</i> ; na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności (Rozdział 1.3.10.1)
Użyteczności stanów zdrowia – PFS	0,811 (pertuzumab); 0,799 (TRAS+DOC) *	Oszacowanie maksymalne: 0,86 (dla obu schematów)	<i>Parkinson 2014, Delea 2013</i> ; na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności (Rozdział 1.3.10.1)
		Model podstawowy ( <i>Lloyd 2006</i> ), z uwzględnieniem dodatkowych AEs – biegunki/wymiotów i zmęczenia	Zob. Rozdział 1.3.10.2
Użyteczności stanów zdrowia – po progresji choroby	0,535 *	Oszacowanie minimalne: 0,41 (dla obu schematów)	<i>Sherrill 2008</i> ; na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności (Rozdział 1.3.10.1)
		Oszacowanie maksymalne: 0,62 (dla obu schematów)	<i>Delea 2013</i> ; na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności (Rozdział 1.3.10.1)
		koszty – 5%; wyniki – 5%	
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMIT 2010
		koszty – 0%; wyniki – 0%	
		15 lat	
Horyzont analizy	20 lat	25 lat	Na podstawie innych analiz ekonomicznych dla PERT (zob. Rozdział 1.5) - <i>Saenz Ariza 2014</i> (15 lat), <i>Fleeman 2015</i> (25 lat). Uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego

\* wartości dla wieku początkowego w modelu

## 1.6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla CUA

### 1.6.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

#### 1.6.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (ze względu na zerowe koszty świadczeniobiorcy w analizie, wyniki z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta są identyczne jak dla PPP), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii PERT+TRAS+DOC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii PERT+TRAS+DOC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii PERT+TRAS+DOC,
- cen zbytu netto produktu Perjeta® 420 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).

Tabela 50. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (PPP/PPP+P; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Wariant podstawowy	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████		████
OS - model Weibulla	████	████	████	3,522	2,610	0,912	████	██	████
OS - model gamma	████	████	████	3,567	2,596	0,971	████	██	████
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna	████	████	████	4,042	3,013	1,029	████	██	████
PFS -model log-normalny	████	████	████	4,053	3,072	0,982	████	██	████
PFS - model gamma	████	████	████	4,032	3,064	0,968	████	██	████
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna	████	████	████	4,067	3,071	0,996	████	██	████
TTOT - model Weibulla	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
TTOT - model gamma	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
TTOT – KM + ekstrapolacja parametryczna	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
czas leczenia zgodny z PFS	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
2. linia - standardowa CTH	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
koszty podania - porada ambulatoryjna	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
koszty podania - hospitalizacja jednodniowa	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
Średnia masa ciała = 70,08 kg	████	████	████	4,045	3,063	0,981	████	██	████
min. użyteczności w stanie PFS	████	████	████	3,758	2,912	0,847	████	██	████
max. użyteczności w PFS	████	████	████	4,118	3,148	0,969	████	██	████
uwzględnienie dodatkowych AE w kalkulacji użyteczności	████	████	████	4,023	3,052	0,971	████	██	████
min. użyteczności po progresji	████	████	████	3,546	2,620	0,927	████	██	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
max. użyteczności po progresji	██████	██████	██████	4,182	3,204	0,979	██████	██	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████	██████	3,766	2,879	0,887	██████	██	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	██████	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██	██████
Horyzont 15 lat	██████	██████	██████	3,805	2,923	0,882	██████	██	██████
Horyzont 25 lat	██████	██████	██████	4,191	3,147	1,044	██████	██	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (119 577 zł/QALY)

### 1.6.2.1.2. Perspektywa społeczna

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej, uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 51. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████		██████
OS - model Weibulla	██████	██████	██████	3,522	2,610	0,912	██████	██	██████
OS - model gamma	██████	██████	██████	3,567	2,596	0,971	██████	██	██████
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	██████	██████	4,042	3,013	1,029	██████	██	██████
PFS -model log-normalny	██████	██████	██████	4,053	3,072	0,982	██████	██	██████
PFS - model gamma	██████	██████	██████	4,032	3,064	0,968	██████	██	██████
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	██████	██████	4,067	3,071	0,996	██████	██	██████
TTOT - model Weibulla	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
TTOT - model gamma	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
TTOT – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
czas leczenia zgodny z PFS	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
2. linia - standardowa CTH	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - porada ambulatoryjna	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - hospitalizacja jednodniowa	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Średnia masa ciała = 70,08 kg	██████	██████	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██████	██████
min. użyteczności w stanie PFS	██████	██████	██████	3,758	2,912	0,847	██████	██████	██████
max. użyteczności w PFS	██████	██████	██████	4,118	3,148	0,969	██████	██████	██████
uwzględnienie dodatkowych AE w kalkulacji użyteczności	██████	██████	██████	4,023	3,052	0,971	██████	██████	██████
min. użyteczności po progresji	██████	██████	██████	3,546	2,620	0,927	██████	██████	██████
max. użyteczności po progresji	██████	██████	██████	4,182	3,204	0,979	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████	██████	3,766	2,879	0,887	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	██████	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Horyzont 15 lat	██████	██████	██████	3,805	2,923	0,882	██████	██████	██████
Horyzont 25 lat	██████	██████	██████	4,191	3,147	1,044	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (119 577 zł/QALY)

### 1.6.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

#### 1.6.2.2.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej (ze względu na zerowe koszty pacjenta, wyniki z obu perspektyw są identyczne) bez uwzględnienia RSS, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii PERT+TRAS+DOC,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii PERT+TRAS+DOC,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii PERT+TRAS+DOC,
- cen zbytu netto produktów Perjeta® 420 mg, przy których ICUR osiąga wartość progową (119 577 zł/QALY).



Tabela 52. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (PPP/PPP+P; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	346 286	██████	4,045	3,063	0,981	██████		██████
OS - model Weibulla	██████	335 033	██████	3,522	2,610	0,912	██████	██	██████
OS - model gamma	██████	334 284	██████	3,567	2,596	0,971	██████	██	██████
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	345 783	██████	4,042	3,013	1,029	██████	██	██████
PFS -model log-normalny	██████	343 068	██████	4,053	3,072	0,982	██████	██	██████
PFS - model gamma	██████	339 368	██████	4,032	3,064	0,968	██████	██	██████
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	350 649	██████	4,067	3,071	0,996	██████	██	██████
TTOT - model Weibulla	██████	310 035	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██████	██████
TTOT - model gamma	██████	313 587	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██████	██████
TTOT – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	335 373	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
czas leczenia zgodny z PFS	██████	366 821	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
2. linia - standardowa CTH	██████	308 402	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - porada ambulatoryjna	██████	326 253	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - hospitalizacja jednodniowa	██████	347 918	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
Średnia masa ciała = 70,08 kg	██████	346 839	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
min. użyteczności w stanie PFS	██████	346 286	██████	3,758	2,912	0,847	██████	██	██████
max. użyteczności w PFS	██████	346 286	██████	4,118	3,148	0,969	██████	██	██████
uwzględnienie dodatkowych AE w kalkulacji użyteczności	██████	346 286	██████	4,023	3,052	0,971	██████	██	██████
min. użyteczności po progresji	██████	346 286	██████	3,546	2,620	0,927	██████	██	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
max. użyteczności po progresji	██████	346 286	██████	4,182	3,204	0,979	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	346 286	██████	3,766	2,879	0,887	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	346 286	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	403 377	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Horyzont 15 lat	██████	340 307	██████	3,805	2,923	0,882	██████	██████	██████
Horyzont 25 lat	██████	349 434	██████	4,191	3,147	1,044	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (119 577 zł/QALY)

### 1.6.2.2.2. Perspektywa społeczna

Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej, w wariantach bez uwzględnienia RSS, przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie tornado.

Tabela 53. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Wariant podstawowy	██████	661 673	██████	4,045	3,063	0,981	██████		██████
OS - model Weibulla	██████	673 594	██████	3,522	2,610	0,912	██████	██	██████
OS - model gamma	██████	673 567	██████	3,567	2,596	0,971	██████	██	██████
OS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	663 883	██████	4,042	3,013	1,029	██████	██	██████
PFS -model log-normalny	██████	658 456	██████	4,053	3,072	0,982	██████	██	██████
PFS - model gamma	██████	654 755	██████	4,032	3,064	0,968	██████	██	██████
PFS – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	666 037	██████	4,067	3,071	0,996	██████	██	██████
TTOT - model Weibulla	██████	625 422	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
TTOT - model gamma	██████	628 974	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
TTOT – KM + ekstrapolacja parametryczna	██████	650 760	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
czas leczenia zgodny z PFS	██████	682 208	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
2. linia - standardowa CTH	██████	623 789	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - porada ambulatoryjna	██████	641 641	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████
koszty podania - hospitalizacja jednodniowa	██████	663 305	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██	██████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – PERT+TRAS+DOC [zł]	Koszty – TRAS+DOC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – PERT+TRAS+DOC [QALY]	Efekty – TRAS+DOC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Perjeta® [zł] *
Średnia masa ciała = 70,08 kg	██████	662 226	██████	4,045	3,063	0,981	██████	██████	██████
min. użyteczności w stanie PFS	██████	661 673	██████	3,758	2,912	0,847	██████	██████	██████
max. użyteczności w PFS	██████	661 673	██████	4,118	3,148	0,969	██████	██████	██████
uwzględnienie dodatkowych AE w kalkulacji użyteczności	██████	661 673	██████	4,023	3,052	0,971	██████	██████	██████
min. użyteczności po progresji	██████	661 673	██████	3,546	2,620	0,927	██████	██████	██████
max. użyteczności po progresji	██████	661 673	██████	4,182	3,204	0,979	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	661 673	██████	3,766	2,879	0,887	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 0%	██████	661 673	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	950 589	██████	4,892	3,614	1,278	██████	██████	██████
Horyzont 15 lat	██████	582 390	██████	3,805	2,923	0,882	██████	██████	██████
Horyzont 25 lat	██████	723 394	██████	4,191	3,147	1,044	██████	██████	██████

\* Cena zbytu netto za opakowanie Perjeta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (119 577 zł/QALY)

### 1.6.3. Wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono zakres zmienności dla poszczególnych składowych kosztu całkowitego oraz dla wyników zdrowotnych (QALY, LY, PFLY), uzyskany w rozważanych wariantach analizy wrażliwości (zob. *Tabela 49*).

#### 1.6.3.1. Zestawienie kosztów

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztów w wariantach analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (zgodnie z §5, ust. 9, pkt. 3 Rozporządzenia MZ o wymaganiach minimalnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 54. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP/PPP+P).*

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	wariant z RSS		wariant bez RSS	
		PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (PERT+TRAS+DOC; TRAS+DOC)	min	████	████	████	212 925
	max	████	████	████	284 284
Podanie / przepisanie leków	min	████	████	████	2 931
	max	████	████	████	14 371
Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	min	████	████	████	3 688
	max	████	████	████	4 974
Leczenie działań niepożądanych	min	██	██	██	249
	max	██	██	██	254
Koszty po progresji choroby	min	████	████	████	44 633
	max	████	████	████	99 496

Zakres zmienności składowych kosztu całkowitego z perspektywy społecznej przedstawia Tabela 55.

*Tabela 55. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna).*

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	wariant z RSS		wariant bez RSS	
		PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Leki (PERT+TRAS+DOC; TRAS+DOC)	min	████	████	████	212 925
	max	████	████	████	284 284
Podanie / przepisanie leków	min	████	████	████	2 931
	max	████	████	████	14 371
Monitorowanie i ocena skuteczności	min	████	████	████	3 688

Składowa kosztu całkowitego [zł]	zakres	wariant z RSS		wariant bez RSS	
		PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
leczenia	max	■	■	■	4 974
Leczenie działań niepożądanych	min	■	■	■	249
	max	■	■	■	254
Koszty po progresji choroby	min	■	■	■	44 633
	max	■	■	■	99 496
Koszty pośrednie	min	■	■	■	242 084
	max	■	■	■	547 212

### 1.6.3.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

Zakres zmienności wyników zdrowotnych (zgodnie z §5, ust. 9, pkt. 3 Rozporządzenia MZ o wymaganiach minimalnych) w rozważanych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości.

Wyniki zdrowotne	zakres	PERT+TRAS+DOC	TRAS+DOC
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	min	3,522	2,596
	max	4,892	3,614
Czas przeżycia całkowitego [lata]	min	4,952	3,838
	max	7,040	5,453
Czas wolny od progresji choroby [lata]	min	2,627	1,753
	max	3,173	2,009

## 1.7. Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania pertuzumabu (produkt leczniczy Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (schemat PERT+TRAS+DOC) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą terapii anty-HER2 lub chemioterapii w ramach choroby przerzutowej.

W oparciu o analizę problemu decyzyjnego (*Perjeta® APD 2015*), jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem (schemat TRAS+DOC). Uwzględniony komparator jest zgodny z wytycznymi postępowania w HER2-dodatnim raku piersi oraz praktyką kliniczną w Polsce, został również zaakceptowany w ramach wcześniejszej analizy weryfikacyjnej dla produktu Perjeta® w 2013 r. (*AOTM-DS-4351-8/2013*), jak również pogłębionej weryfikacji analizy ekonomicznej (*AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014*).

Odstąpiono natomiast od przeprowadzenia porównania pertuzumabu z terapią lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap), gdyż [REDACTED]

[REDACTED]. Należy także zaznaczyć, że ze względu na ograniczenia istniejącego programu lekowego, zastosowanie schematu Lap+Kap w ramach pierwszej linii leczenia MBC w Polsce ogranicza się do chorych z uogólnioną wznową po terapii adjuwantowej z udziałem trastuzumabu. Populacja, w której alternatywę dla zastosowania pertuzumabu stanowiłby schemat Lap+Kap, jest dodatkowo ograniczona kryteriami do zastosowania pertuzumabu w tym wskazaniu (odstęp co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego TRAS).

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności dodania pertuzumabu do standardowego schematu TRAS+DOC, koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, ponieważ zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, w ocenie opłacalności pertuzumabu należy również wziąć również pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na niepewność dotyczącą długookresowych projekcji przeżycia całkowitego, szczególnie istotnym elementem AW było testowanie alternatywnych krzywych OS – gamma i Weibulla, charakteryzujących się zbliżoną jakością dopasowania do danych jak podstawowy model log-logistyczny, lecz odmiennym przebiegiem (szybszym wygasaniem) w „ogonie” krzywej. Dodatkowy efekt zdrowotny terapii PERT+TRAS+DOC w ww. wariantach (0,91-0,97 QALY) był jednak zbliżony do uzyskanego w analizie podstawowej (0,98 QALY), a ICUR z perspektywy płatnika po uwzględnieniu RSS zwiększył się o jedynie o [REDACTED] dla modelu gamma i [REDACTED] dla modelu Weibulla, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ograniczenie związane z wiarygodnością długookresowych ekstrapolacji OS nie powinno zatem wpływać na wnioski odnośnie zasadności finansowania wnioskowanej technologii.

Wpływ założonego modelu PFS na wyniki analizy był niewielki (zmiana ICUR o [REDACTED] natomiast większe wahania kosztu dodatkowego QALY obserwowano w wariantach testujących alternatywne krzywe czasu trwania leczenia. Ze względu na charakter proponowanego RSS (CAP na określonym cyklu) i kształt poszczególnych modeli parametrycznych (w przypadku modelu log-logistycznego – szybszy spadek w początkowym okresie i wolniejszy w „ogonie” krzywej), założenie krzywych Weibulla i gamma zamiast podstawowej krzywej log-logistycznej prowadziło do zwiększenia ICUR w analizie z uwzględnieniem RSS (wzrost o ok [REDACTED] natomiast w analizie bez uwzględnienia RSS obserwowano niewielki spadek ICUR dla ww. wariantów.



Modyfikacja założeń związanych z kosztami dalszego leczenia, trybu podania leków nie wpływało znacząco na wyniki (zmiana ██████████)

Wpływ założenia alternatywnych wariantów dyskontowania na wyniki był zgodny z przewidywaniami – nieuwzględnienie dyskontowania wyników zdrowotnych prowadziło do zmniejszenia (██████████) wartości ICUR terapii bardziej skutecznej (PERT+TRAS+DOC), a założenie wyższej stopu dyskontowej dla wyników zmniejszało inkrementalny efekt zdrowotny, prowadząc do niewielkiego ██████████ wzrostu współczynnika ICUR.

Przyjęcie skrajnych wartości użyteczności stanów zdrowia miało umiarkowany wpływ na wynik podstawowy. Poza wariantem z założeniem minimalnych oszacowań PFS, w którym obserwowano wzrost ICUR ██████████ zmiana ICUR ██████████

W wykorzystanym modelu farmakoekonomicznym wyróżniono standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych nowotworów (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po progresji choroby - PPS, zgon). Zastosowany model, określany w literaturze jako *partitioned survival model* lub model AUC (od *area under the curve* – pole pod krzywą przeżycia), jest bardzo zbliżony do modelu Markowa pod względem struktury wielostanowej. Podejście to nie wymaga jednak – w odróżnieniu od modeli Markowa – obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, gdyż rozkład kohorty w poszczególnych stanach w każdym cyklu jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Przykładowo, wyznaczenie odsetka chorych przebywającego w stanie „zgon” w danym cyklu modelu AUC wymaga jedynie znajomości krzywych OS (odsetek ten stanowi dopełnienie do jedności prawdopodobieństwa przeżycia do określonego cyklu), natomiast w przypadku klasycznego modelu Markowa wymagane jest wprowadzenie prawdopodobieństw zgonu oddzielnie dla stanów przed i po progresji choroby. W niniejszym przypadku, gdzie dostępne były krzywe przeżycia w łącznej grupie, wybór typu modelu nie ma w praktyce żadnego znaczenia dla wyników, dlatego użycie prostszego i intuicyjnego modelu AUC jest w pełni uzasadnione.

Mocną stroną analizy ekonomicznej jest wykorzystanie dużego, o wysokim poziomie wiarygodności zarówno wewnętrznej jak i zewnętrznej, randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy *CLEOPATRA* jako źródła oszacowań najważniejszych parametrów modelu – krzywych przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i czasu trwania leczenia (TTOT), a ponadto częstości działań niepożądanych oraz charakterystyki demograficznej pacjentów. Badanie *CLEOPATRA* charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (5 pkt ocena w skali Jadad) oraz wysoką wiarygodnością zewnętrzną (możliwość odniesienia wyników do populacji polskiej jest wzmocniona udziałem w badaniu polskich pacjentek).

Jednym z ograniczeń badania *CLEOPATRA* jako źródła danych modelu ekonomicznego był brak pomiaru użyteczności. W związku z powyższym, użyteczności w niniejszej analizie zaczerpnięto z badania zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego użyteczności (*Lloyd 2006*). Model *Lloyd 2006* był wykorzystywany jako podstawowe źródło danych użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego raka piersi m.in. w analizach ocenianych przez NICE, dotyczących zastosowania lapatynibu i trastuzumabu (*NICE STA Trastuzumab 2010*), fulwestrantu (*NICE STA Fulvestrant 2011*), erybuliny (*NICE STA Eribulin 2011*) i pertuzumabu (*NICE STA Pertuzumab 2013*). W ocenie Evidence Group Review, badanie *Lloyd 2006* stanowi najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zaawansowanego raka piersi w warunkach brytyjskich.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla badanej interwencji w bazach publikacji medycznych (zob. Rozdział 1.4). Spośród pięciu zidentyfikowanych publikacji dotyczących zastosowania pertuzumabu w leczeniu zaawansowanego raka piersi, trzy analizy były dostępne wyłącznie z postaci abstraktu konferencyjnego (*Nazco 2014, Saenz Ariza 2014, Smith 2015*), a w pozostałych pracach przedstawiono omówienie analiz ekonomicznych Wnioskodawcy, ocenianych przez agencje HTA w Wielkiej Brytanii (*Fleeman 2015*) i Kanadzie (*Lamond 2014*). Analiza *Nazco 2014* obejmowała jedynie roczny horyzont, a rozważanym efektem zdrowotnym było uzyskanie PFS, z tego względu nie jest możliwe jej odniesienie do niniejszego modelu. W abstrakcie *Smith 2015* nie przedstawiono szczegółowo metodyki analizy, w tym źródeł danych, horyzontu analizy a nawet komparatora, przez co porównanie z analizą dla warunków polskich nie było możliwe. W pozostałych trzech analizach, przeprowadzonych techniką kosztów-użyteczności, przyjęto horyzont długookresowy w zakresie od 10 lat (*Lamond 2014*) do 25 lat (*Fleeman 2015*). Podobnie jak w niniejszej analizie, modelowanie przeżycia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *CLEOPATRA* przy czym należy podkreślić, że odnalezione analizy opierały nie na wczesnych danych przeżycia pochodzących z analizy interim, przez co niepewność długookresowych projekcji była znacznie większa. Między innymi z tej przyczyny grupy weryfikujące dowody naukowe przedłożone przez producenta testowały alternatywne warianty modelowania z założeniem jednakowego prawdopodobieństwa zgonu w porównywanych ramionach poza horyzontem RCT i/lub ekstrapolacją krzywych przeżycia z użyciem danych z zewnętrznego rejestru chorych na HER2-dodatniego raka piersi (*Fleeman 2015, Lamond 2014*). Wartości ICUR przedstawione w publikowanych analizach wynosiły w granicach 200-300 tys. \$ (w przypadku analizy *Freeman 2015* nie podano punktowego oszacowania kosztu za QALY) [REDACTED]



## 1.8. Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Wykorzystane w modelu dane przeżycia całkowitego w badaniu *CLEOPATRA* były zaawansowane (analiza ostateczna OS), jednak ekstrapolacja przeżycia poza horyzont badania RCT zawsze wiąże się z niepewnością, zwłaszcza gdy – jak w niniejszym przypadku – końcowe odsetki przeżyć w badaniu są wysokie. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne typy krzywych (gamma i Weibulla), charakteryzujące się odmiennym przebiegiem (szybszym wygasaniem) w „ogonie” krzywej niż podstawowy model log-logistyczny. Dodatkowy efekt zdrowotny terapii PERT+TRAS+DOC w ww. wariantach (0,91-0,97 QALY) był jednak zbliżony do uzyskanego w analizie podstawowej (0,98 QALY), a zmiana wartości ICUR [REDACTED]. Ograniczenie związane z wiarygodnością długookresowych projekcji modelu nie powinno zatem wpływać na wnioski odnośnie zasadności finansowania wnioskowanej technologii.
- Ponieważ nie odnaleziono żadnych istniejących danych dotyczących zatrudnienia chorych z zaawansowanym rakiem piersi w analizie z perspektywy społecznej przyjęto poziom zatrudnienia chorych jak w populacji generalnej na podstawie danych GUS. Wiąże się to z ograniczeniem ponieważ choroba ta może mieć wpływ na poziom zatrudnienia kobiet
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji polskich chorych z zaawansowanym rakiem piersi.

## 1.9. Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Perjeta® w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem (PERT+TRAS+DOC) u pacjentów z HER2-dodatnim, zaawansowanym rakiem piersi nieleczonych wcześniej systemowo z powodu MBC, stanowi bardziej skuteczną (dodatkowy, dyskontowany efekt zdrowotny w wysokości 0,98 QALY i 1,19 lat życia) i bardziej kosztowną strategię (koszt inkrementalny równy [REDACTED] z perspektywy płatnika po uwzględnieniu RSS) względem terapii skojarzonej z trastuzumabu i docetakselu (TRAS+DOC). Po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszt dodatkowego QALY dla terapii PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną pertuzumabu.

Ponieważ zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatora ma istotny wpływ na wydłużenie przeżycia całkowitego chorych, a tym samym korzystnie wpływa na zwiększenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa, wysuwając wnioski odnośnie opłacalności pertuzumabu należy również wziąć pod uwagę wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie społecznej. W długim horyzoncie czasowym należy zakładać, że w wyniku stosowania wnioskowanej technologii medycznej skutecznie ograniczony zostanie spadek potencjału produkcyjnego stanowiący koszt dla społeczeństwa. Znajduje to bezpośrednie odzwierciedlenie w wynikach analizy ekonomicznej przepro-

wadzonej z perspektywy społecznej, które są bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii medycznej niż wyniki uzyskane w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. [REDACTED]

Finansowanie pertuzumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Perjeta® wpłynie na wydłużenie przeżycia - zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość - chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

## 2. Piśmiennictwo

- Alba 2013** Alba E, Ciruelos E, López R, López-Vega JM, Lluch A, Martín M, Muñoz M, Sánchez-Rovira P, Seguí MÁ, Liria MR, Pérez-Alcántara F. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13(3):381–391.
- AOTM-DS-4351-8/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Perjeta® (pertuzumab) we wskazaniu: zaawansowany rak piersi. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4351-8/2013. Data ukończenia: 09.12.2013 r.
- AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014** Pogłębiona weryfikacja analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Perjeta® pod kątem nowej, pogłębionej propozycji cenowej zaproponowanej przez Wnioskodawcę w piśmie z dnia 14 lutego 2014 r. Załącznik do pisma AOTM-OT-434-3(8)/JP/2014 z dnia 31.03.2014 r.
- AOTMIT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Attard 2015** Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson PO, Yunger S, Dent S, Paterson AH, Wells GA. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ* 2015; 18(3):173-188.
- Baselga 2012 (CLEOPATRA)** Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366:520–529.
- Brown 1998** Brown RE, Hutton J. Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 1998; 9(10):899-907.
- Brown 2001** Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(11):1091-102.
- Cameron 2008** Cameron DA, Camidge DR, Oyee J, Hirsch M. Economic evaluation of fulvestrant as an extra step in the treatment sequence for ER-positive advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(12):1984-90.
- ChPL Herceptin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin z dnia 21 kwietnia 2015 roku. Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 21 maj 2015 rok.
- ChPL Perjeta®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Perjeta® z dnia 30 lipca 2014 roku. Dostęp on-line: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26 maj 2015 rok.
- Cooper 2003** Cooper NJ, Abrams KR, Sutton AJ, Turner D, Lambert PC. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2003; 166(3): 389-405.
- Cykert 2004** Cykert S, Phifer N, Hansen C. Tamoxifen for breast cancer prevention: a framework for clinical decisions. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3):433-42.
- De Cock 2005** De Cock E, Hutton J, Canney P, Body JJ, Barrett-Lee P, Neary MP, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronate compared with intravenous (i.v.) zoledronic acid or i.v. generic pamidronate in breast cancer patients with metastatic bone disease undergoing i.v. chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13(12):975-86.
- De Haes 1991** de Haes JCJM, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, et al. The impact of a breast cancer screening programme on quality adjusted life-years. *Int J Cancer* 1991; 49: 538-44.
- De Koning 1992** De Koning HJ, van Ineveld BM, de Haes JC, van Oortmarsen GJ, Klijn JG, van der Maas PJ. Advanced breast cancer and its prevention by screening. *Br J Cancer* 1992; 65(6):950-5.
- De Souza Bandeira 2015** De Souza Bandeira TFG, Gonzalez Mosegui GB, De Mello Vianna CM, Araujo RL, Da Silva Rodrigues MP, Do Valle PM. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer. *Int J Pharmcy Pharm Sci* 2015; 7(4):307-312.

- Delea 2010** Delea TE, Sofrygin O, Amonkar MM. Patient preferencebased utility weights from the Functional Assessment of Cancer Therapy–General (fact-G) in women with hormone receptor positive metastatic breast cancer receiving letrozole plus lapatinib or letrozole alone. *Value Health* 2010;3:43.
- Delea 2013** Delea TE, Amdahl J, Chit A, Amonkar MM. Cost-effectiveness of lapatinib plus letrozole in her2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer in Canada. *Curr Oncol* 2013; 20(5):e371-87.
- Diaby 2014** Diaby V, Adunlin G, Zeichner SB, Avancha K, Lopes G, Gluck S, Montero AJ. Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane versus exemestane alone for treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(2):433-441.
- Dobrez 2007** Dobrez D, Cella D, Pickard AS, Lai JS, Nickolov A. Estimation of patient preference-based utility weights from the Functional Assessment of Cancer Therapy—General. *Value Health* 2007;10:266–72.
- Dranitsaris 2000** Dranitsaris G, Leung P, Mather J,Oza A. Cost-utility analysis of second-line hormonal therapy in advanced breast cancer: a comparison of two aromatase inhibitors to megestrol acetate. *Anticancer Drugs* 2000; 11(7):591-601.
- Dranitsaris 2009** Dranitsaris G, Cottrell W, Spirovski B,Hopkins S. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15(2):67-78.
- Earle 2000** Earle, C.C., et al.: Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J. Clin. Oncol.*2000;18(18), 3302–3317.
- Fleeman 2015** Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(1):13-23.
- Frederix 2013** Frederix GWJ, Quadri N, Hövels AM, van de Wetering FT, Tamminga H, Schellens JHM, Lloyd AJ. Utility and work productivity data for economic evaluation of breast cancer therapies in the Netherlands and Sweden. *Clin Ther.* 2013;35(4):e1–7.
- Frias 2010** Frias C, Cortes J, Segui MA, Oyaguez I,Casado MA. Cost-effectiveness analyses of docetaxel versus paclitaxel once weekly in patients with metastatic breast cancer in progression following anthracycline chemotherapy, in Spain. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(10):692-700.
- GUS 2014** GUS, Mały rocznik statystyczny Polski 2014  
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/maly-rocznik-statystyczny-polski-2014,1,15.html>  
Data ostatniego dostępu: 1 czerwiec 2015 rok
- GUS 31/10/2014** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012.  
<http://stat.gov.pl//sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html?pdf=1>
- Hedden 2012** Hedden L, O’Reilly S, Lohrisch C, et al. Assessing the real-world cost-effectiveness of adjuvant trastuzumab in HER-2/neu positive breast cancer. *Oncologist* 2012;17:164-71.
- Hillner 1992** Hillner BE, Smith TJ,Desch CE. Efficacy and cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. Estimates using decision analysis while awaiting clinical trial results. *JAMA* 1992; 267(15):2055-61.
- Hillner 2000** Hillner BE, Weeks JC, Desch CE,Smith TJ. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):72-9.
- Hout 2003** van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E et al (2003) Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95(3):222–229.
- Hutton 1996** Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M,Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9 Suppl 2:8-22.



- Johnston 2009** Johnston, S., et al.: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(33), 5538–5546 .
- Jones 2009** Jones J, Takeda A, Tan SC, Cooper K, Loveman E, Clegg A. Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 2:1-7.
- Komunikat DGL 23/04/2015** Komunikat DGL z dnia 23 kwietnia 2015 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.
- Komunikat DGL 25/05/2015** Komunikat DGL Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lutego 2015 r.
- [Redacted]**
- [Redacted]**
- Kuchuk 2013** Kuchuk I, Bouganim N, Beusterien K, Grinspan J, Vandermeer L, Gertler S, Dent SF, Song X, Segal R, Mazzarello S, Crawley F, Dranitsaris G, Clemons M. Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(1):101-107.
- Lamond 2014** Lamond NWD, Younis T. Pertuzumab in human epidermal growth-factor receptor 2-positive breast cancer: Clinical and economic considerations. *Int J Womens Health* 2014; 6(1):509-521.
- Launois 1996** Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer (Structured abstract). *Pharmacoeconomics* 1996; 504-21.
- Le 2009** Le, Q., et al.: Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer* 2009;115, 489–498.
- Leung 1999** Leung PP, Tannock IF, Oza AM, Puodziunas A, Dranitsaris G. Cost-utility analysis of chemotherapy using paclitaxel, docetaxel, or vinorelbine for patients with anthracycline-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3082-90.
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(6):683-90.
- MAHTA 2013** Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
- MAHTA 2013a** Kalinowska A, Rusek M (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
- MAHTA 2013b** Kalinowska A, Łabęcka D, Orłowska G. Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 – analiza ekonomiczna, Wersja 1.0. Warszawa, 13 listopada 2013 r.
- Medycyna praktyczna** Medycyna praktyczna. Loperamid (opis profesjonalny).  
Dostęp on-line: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=519](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=519)  
Data ostatniego dostępu: 25 maj 2015 rok.

- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(3):281-92.
- Montero 2012** Montero AJ, Avancha K, Glück S, Lopes G. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Apr;132(2):747-51.
- Mouridsen 2001** Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase iii study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596–606.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/04/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- [REDACTED]** [REDACTED]
- Nazco 2014** Nazco G, Gutierrez F, Bullejos M, Vina M, Gonzalez I, Valcarcel C. Economic impact of the inclusion of pertuzumab for the treatment of metastatic breast cancer HER2 +. *Value Health* 2014; 17(7):A638.
- NFZ 21/2015** Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
- NFZ 80/2014** Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie
- NICE DSU TSD14** Latimer N. Nice DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the decision support unit. June 2011  
Dostęp on-line:  
<http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 1 czerwiec 2015 rok
- NICE STA Eribulin 2011** Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Oyee J, Trevor N, Dundar Y, Fleeman N, Davis H, O'Reilly S. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13238/55408/55408.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- NICE STA Fulvestrant 2011** Fleeman N, Bagust A, Boland A, Blundell M, Dickson R, Dundar Y, Massey G, Proudlove C, Thorp, N. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12967/55981/55981.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)

- NICE STA Per-tuzumab 2013** Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y, O'Reilly S. Per-tuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2 positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, The University of Liverpool, 2013.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13815/64817/64817.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- NICE STA Trastuzumab 2010** Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstrong A and Thorp N. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor positive breast cancer which over-expresses HER2. Liverpool Reviews and Implementation Group, The University of Liverpool, 2010.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12337/52179/52179.pdf> (data dostępu 23.01.2014 r.)
- Parkinson 2014** Parkinson B, Pearson S-A, Viney R. Economic evaluations of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review and critique. Eur J Health Econ 2014; 15(1):93-112.
- Perjeta® AK 2015** Kaczor MP i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków, czerwiec 2015 r.
- Perjeta® APD 2015** Kaczor MP i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. Kraków, czerwiec 2015 r.
- Perjeta® BIA 2015** Kaczor MP i wsp. Perjeta® (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. Kraków, czerwiec 2015 r.
- Pivot 2012 (badanie CEREBEL)** Pivot X., Żurawski B., Allerton R., i in., CEREBEL (EGF111438): An open-label randomized Phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer treated with lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine, EudraCT number 2008-000673-38 (prezentacja konferencyjna)  
Dostęp on-line:  
<http://www.her2testing.nl/fmfiles/re7237004/Herceptin/Aktuelt/oktober2012/Slidespresentation3.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 21 maj 2015 rok.
- Pivot 2015 (badanie CEREBEL)** Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, Chan S, Fabi A, Bidoli P, Gori S, Ciruelos E, Dank M, Hornyak L, Margolin S, Nusch A, Parikh R, Nagi F, DeSilvio M, Santillana S, Swaby RF, Semiglazov V. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015 May 10;33(14):1564-73.
- PPL Perjeta® 2015** Projekt opisu program lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50) - pertuzumab.
- Reed 2009** Reed SD, Li Y, Anstrom KJ, Schulman KA. Cost effectiveness of ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2009; 27(13):2185-91.
- Refaat 2013** Refaat T, Choi M, Gaber G, Kiel K, Mehta M, Gradishar W, Small W Jr. Markov Model and Cost-Effectiveness Analysis of Bevacizumab in HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Am J Clin Oncol. 2013.
- Rodgers 2011** Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A. Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. Health Technol Assess 2011; 15 Suppl 1:1-12.
- Saenz Ariza 2014** Saenz Ariza SA. Cost-effectiveness model of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel compared with trastuzumab in combination with docetaxel for the 1st line treatment of HER2+ metastatic breast cancer in Colombia. Value Health 2014; 17(7):A631
- Schleinitz 2006** Schleinitz MD, DePalo D, Blume J, Stein M. Can differences in breast cancer utilities explain disparities in breast cancer care? J Gen Intern Med 2006; 21(12):1253-60.

- Seweryn 2003** Seweryn M., Hołowiecki J., Lech-Marańda E., Węgrzyn J., Sokołowski J., Gawroński K., Cioch M., Seferyńska I., Prejzner W., Standardy postępowania w leczeniu chorób infekcyjnych w stanach neutropenii i nowotworowych zaburzeniach odporności. *Acta Haematologica Polonica* 2003, 34, Nr 2, str. 151-167.
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(5):711–715.
- Smith 2015** Smith NJ, Cordina G, Cheynel J, Blissett D, Beckerman R. Case studies of cost-effectiveness for co-administered branded oncology products: Predictions from an early economic model. *Value Health* 2015; 18(3):A206.
- Snedecor 2012** Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, Botteman MF. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic Acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer. *Clin Ther* 2012; 34(6):1334-49.
- Stopeck 2012** Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, Qian Y, Dansey R, Chung K. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ* 2012; 15(4):712-23.
- Swain 2013** Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461-71.
- Swain 2015** Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- Takeda 2007** Takeda AL, Jones J, Loveman E, Tan SC, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11(19):iii, ix-xi, 1-62.
- Tumorregister München** [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.php](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)  
[http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_\\_08\\_20131203\\_met\\_hr.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__08_20131203_met_hr.pdf)  
[http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_\\_15\\_20130314\\_litvergl.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__15_20130314_litvergl.pdf)
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- WHO 2015** World Health Organization. ATC/DDD Index 2015. Dostęp on-line: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A07DA03](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A07DA03)  
Data ostatniego dostępu: 25 maj 2015 rok.
- Zhou 2009** Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):577–589.



### 3.2. Estymator Kaplana-Meiera czasu przeżycia (OS, PFS i TTOT)

Tabela 58. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz kontynuacji leczenia ocenianą interwencją (TTOT) w kolejnych 21-dniowych cyklach modelu – estymator KM.

cykl	OS	PFS	TTOT	OS	PFS	TTOT	OS	PFS	TTOT
1	0.95	0.90	0.85	0.95	0.90	0.85	0.95	0.90	0.85
2	0.90	0.85	0.80	0.90	0.85	0.80	0.90	0.85	0.80
3	0.85	0.80	0.75	0.85	0.80	0.75	0.85	0.80	0.75
4	0.80	0.75	0.70	0.80	0.75	0.70	0.80	0.75	0.70
5	0.75	0.70	0.65	0.75	0.70	0.65	0.75	0.70	0.65
6	0.70	0.65	0.60	0.70	0.65	0.60	0.70	0.65	0.60
7	0.65	0.60	0.55	0.65	0.60	0.55	0.65	0.60	0.55
8	0.60	0.55	0.50	0.60	0.55	0.50	0.60	0.55	0.50
9	0.55	0.50	0.45	0.55	0.50	0.45	0.55	0.50	0.45
10	0.50	0.45	0.40	0.50	0.45	0.40	0.50	0.45	0.40
11	0.45	0.40	0.35	0.45	0.40	0.35	0.45	0.40	0.35
12	0.40	0.35	0.30	0.40	0.35	0.30	0.40	0.35	0.30
13	0.35	0.30	0.25	0.35	0.30	0.25	0.35	0.30	0.25
14	0.30	0.25	0.20	0.30	0.25	0.20	0.30	0.25	0.20
15	0.25	0.20	0.15	0.25	0.20	0.15	0.25	0.20	0.15
16	0.20	0.15	0.10	0.20	0.15	0.10	0.20	0.15	0.10
17	0.15	0.10	0.05	0.15	0.10	0.05	0.15	0.10	0.05
18	0.10	0.05	0.00	0.10	0.05	0.00	0.10	0.05	0.00
19	0.05	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00
20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00









### 3.3. Ceny urzędowe oraz refundacja aktualnie refundowanych preparatów z zakresu programów lekowych i chemioterapii, stosowanych w terapii zaawansowanego raka piersi (MZ 23/04/2015; Komunikat DGL 25/05/2015)

#### 3.3.1. Leki dostępne w ramach programu lekowego

##### 3.3.1.1. Trastuzumab

Tabela 59. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów trastuzumabu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	2 812,32	2 812,32	15 658,62	38 638 091,04

##### 3.3.1.2. Lapatinib

Tabela 60. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów lapatinibu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Tyverb, tabl. powł., 250 mg	70 tabl.(but.)	4 520,25	4 520,25	521,66	2 276 648,91
Tyverb, tabl. powł., 250 mg	140 tabl.(but.)	9 040,50	9 040,50	166,81	1 469 606,08
Tyverb, tabl. powł., 250 mg	84 tabl. (but.)	5 424,30	5 424,30	0,00	0,00

#### 3.3.2. Leki stosowane w ramach chemioterapii

##### 3.3.2.1. Kapecytabina

Tabela 61. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów kapecytabiny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Cantaloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	175,20	85,05	0,00	0,00
Cantaloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 168,02	567,00	0,00	0,00
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	192,78	85,05	196,87	6 350,32
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 284,82	567,00	864,75	107 780,14
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	385,56	170,10	37,33	2 470,44
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	85,05	85,05	150,91	8 990,06

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	567,00	567,00	567,78	191 837,61
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	147,42	85,05	52,88	4 286,19
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	567,00	567,00	165,55	84 382,29
Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	170,10	85,05	0,00	0,00
Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 077,30	567,00	0,00	0,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 224,72	567,00	74,59	19 134,08
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	183,71	85,05	31,07	771,95
Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	986,58	567,00	0,00	0,00
Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	147,99	85,05	0,00	0,00
Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	181,44	85,05	0,47	39,48
Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 209,60	567,00	0,43	226,38
Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	175,77	85,05	0,00	0,00
Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 168,02	567,00	0,00	0,00
Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	183,71	85,05	1,87	157,92
Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg	28 tabl.	171,47	79,38	0,00	0,00
Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1 224,72	567,00	6,18	3 487,40
Capecitalox, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	113,40	85,05	0,00	0,00
Capecitalox, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	793,80	567,00	10,60	445,20
Coloxet, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	198,45	85,05	37,57	1 197,18
Coloxet, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 323,00	567,00	100,87	11 608,61
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	184,28	85,05	0,23	19,74
Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	368,55	170,10	0,00	0,00
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1 228,50	567,00	6,91	2 620,10
Symloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	180,31	85,05	22,63	548,28
Symloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 207,71	567,00	56,64	6 290,32
Vopecidex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	158,76	85,05	0,00	0,00
Vopecidex, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1 054,62	567,00	2,62	346,50

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Xalvobin, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	158,76	85,05	10,27	166,32
Xalvobin, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	986,58	567,00	33,37	6 931,54
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	176,90	85,05	609,29	51 003,83
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	1 179,36	567,00	2 067,53	1 055 973,64

### 3.3.2.2. Cisplatyna

Tabela 62. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów cisplatinyny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	9,48	9,48	224,73	1 869,77
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	22,68	22,68	0,00	0,00
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	39,69	39,69	426,39	14 508,35
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,41	9,41	559,00	4 772,48
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	44,23	44,23	364,05	11 521,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,07	9,07	3 548,78	24 417,43
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	36,29	36,29	7 014,03	191 345,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	70,88	70,88	4 069,85	245 718,10
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,48	9,48	7,00	54,53
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	44,23	44,23	1 010,07	28 629,70
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	79,38	79,38	0,00	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,80	6,80	1 968,70	13 227,20
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	21,55	21,55	0,00	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	36,29	36,29	4 725,77	104 520,33
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	68,04	68,04	2 406,42	108 155,22

### 3.3.2.3. Cyklofosamid

Tabela 63. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów cyklofosfamidu w 2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	76,15	76,15	133,07	9 831,62
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	15,31	15,31	5 906,99	87 728,76
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	57,71	57,71	11 543,66	651 191,53

### 3.3.2.4. Docetaxel

Tabela 64. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów docetaxelu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	74,84	74,84	1 528,29	51 583,96
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	155,36	155,36	1 487,13	176 358,41
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	1 548,00	1 548,00	1 789,91	409 372,48
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	249,48	249,48	550,15	13 360,23
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	1 020,60	1 020,60	799,05	84 786,30
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	1 099,98	1 099,98	136,57	17 845,05
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	56,70	56,70	989,13	22 552,41
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	155,36	155,36	977,31	122 952,83
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 8 ml	310,72	310,72	131,37	21 084,93

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
infuzji, 20 mg/ml					
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	62,37	62,37	245,25	5 802,72
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	249,48	249,48	251,09	17 624,54
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	498,96	498,96	10,92	1 479,88
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	907,20	907,20	235,56	25 237,22
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	1 360,80	1 360,80	0,00	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	1 814,40	1 814,40	89,72	19 222,78
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	2 041,20	2 041,20	0,00	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	226,80	226,80	180,00	4 820,40
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	476,28	476,28	0,00	0,00
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	62,37	62,37	0,00	0,00
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	155,36	155,36	0,00	0,00

### 3.3.2.5. Doksorubicyna

Tabela 65. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów doksorubicyny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	11,48	8,16	1 660,04	14 713,28
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,56	38,56	3 863,83	133 707,13
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	11,48	8,16	0,00	0,00
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	38,56	38,56	7,00	225,82
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol.a 5 ml	9,07	8,16	658,72	5 872,63

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
do infuzji, 10 mg					
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	45,36	40,82	1 054,88	34 051,72
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	90,72	81,64	209,57	13 118,96
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	181,44	163,28	298,45	36 410,67
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,89	8,16	747,20	6 663,41
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	31,75	16,33	97,92	1 765,57
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	40,82	40,82	1 838,18	68 287,92
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	108,86	108,86	317,87	30 125,52
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	145,15	145,15	833,66	101 918,00
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,71	7,71	831,70	6 259,48
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	34,02	34,02	2 292,79	75 103,12
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	141,75	141,75	275,57	27 756,63
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	18,14	16,33	37,85	537,52

### 3.3.2.6. Epirubicyna

Tabela 66. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów epirubicyny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	45,36	20,41	184,25	5 142,29
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	68,04	40,82	7,70	523,91
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	102,06	102,06	413,58	34 646,98
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	198,45	198,45	176,20	30 872,77
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	396,90	396,90	12,41	4 750,78
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	37,42	20,41	77,55	1 347,65

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	189,38	102,06	373,61	27 957,74
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	379,89	204,12	30,17	4 141,71
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	759,78	408,24	23,98	6 659,51
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	22,68	20,41	354,97	6 998,54
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	64,64	40,82	0,00	0,00
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	90,72	90,72	367,66	27 525,00
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	362,88	362,88	64,40	17 613,20
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	195,05	195,05	8,22	1 125,41
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	35,35	20,41	327,14	6 616,77
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	107,59	102,06	400,88	32 841,83
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	209,11	204,12	234,54	33 470,52
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	389,37	389,37	10,68	3 061,60
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	34,02	20,41	279,90	7 648,34
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	145,15	102,06	866,67	91 564,09

### 3.3.2.7. Etopozyd

Tabela 67. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów etopozydu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	13,61	8,51	124,52	1 058,68
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	22,68	17,01	7 608,31	126 715,43
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	45,36	34,02	6 011,78	203 127,28
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	90,72	68,04	175,78	11 955,91
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	17,01	17,01	2 437,21	37 731,64



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	14,74	14,74	0,00	0,00
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	36,86	36,86	0,00	0,00

### 3.3.2.8. Fluorouracyl

Tabela 68. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów fluorouracylu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	75,98	75,98	2 117,33	135 876,21
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	15,30	15,30	58,98	874,73
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	19,12	19,12	24,28	460,98
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	15,30	15,30	2 177,46	32 203,45
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	7,94	7,94	312,50	2 353,03
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	76,49	76,49	7 836,25	583 630,49
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	3,63	3,63	174,84	637,17
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	7,26	7,26	619,03	4 166,80
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	14,51	14,51	1 623,99	20 271,31
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	72,58	72,58	2 227,54	144 625,53
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	36,29	36,29	300,06	8 509,98

### 3.3.2.9. Gemcytabina

Tabela 69. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów gemcytabiny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	104,33	104,33	4 362,04	239 758,94

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	20,86	20,86	1 824,54	34 022,51
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	208,66	208,66	1 973,30	247 273,26
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	20,41	20,41	319,60	6 277,71
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	72,58	72,58	393,64	18 750,05
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	141,75	141,75	69,36	5 919,33
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	19,28	19,28	219,70	3 202,28
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	73,71	73,71	158,18	9 171,32
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	130,41	130,41	3,39	265,28
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	20,41	20,41	0,00	0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	102,06	102,06	0,00	0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	204,12	204,12	0,00	0,00
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	21,78	20,87	0,00	0,00
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	67,31	67,31	0,00	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	20,86	20,86	1 747,73	22 183,01
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	104,33	104,33	2 804,96	142 918,19
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	147,42	147,42	0,00	0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	208,66	208,66	121,53	17 002,53
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	39,69	20,87	0,00	0,00
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 100 ml	198,45	104,33	0,00	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
infuzji, 1000 mg					
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	39,69	20,87	715,50	8 902,66
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	198,45	104,33	1 060,06	49 308,94
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	396,90	208,66	716,93	57 008,70

### 3.3.2.10. Mitomycyna

Tabela 70. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów mitomycyny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	65,21	63,28	230,32	14 388,33
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	126,56	126,56	514,60	63 889,82

### 3.3.2.11. Paklitaxel

Tabela 71. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów paklitaxelu w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	32,89	32,89	127,74	2 773,08
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	55,57	55,57	1 040,40	40 561,05
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	79,38	79,38	56,90	3 208,67
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	158,76	158,76	1 508,20	140 368,73
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	328,86	328,86	26,22	4 784,95
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	45,36	45,36	284,78	3 687,24
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	150,82	150,82	1 131,89	41 866,09
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fiol.a 25 ml	226,80	226,80	21,39	1 506,08

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
infuzji, 150 mg					
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	453,60	453,60	986,50	103 827,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	28,35	28,35	203,58	3 350,04
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	55,57	55,57	183,08	8 014,97
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	158,76	158,76	835,11	117 887,59
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	92,99	92,99	0,00	0,00
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	318,65	318,65	52,05	10 708,70
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol.a 300 mg	476,28	476,28	363,51	48 097,86
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 30 mg	56,70	56,70	8,00	181,44
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 mg	170,10	170,10	2,60	138,68
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	309,58	309,58	2 066,04	277 004,42
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	42,78	42,78	518,98	9 951,67
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	104,78	104,78	1 977,60	94 756,45
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	885,65	885,65	628,62	72 661,01

### 3.3.2.12. Winorelbina

Tabela 72. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów winorelbiny w I-II.2015 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	183,32	183,32	211,64	61 092,32
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	274,97	274,97	263,05	364 328,37
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	680,40	612,36	31,60	10 537,12

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	3 061,80	3 061,80	90,44	97 802,07
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	782,46	612,36	882,88	23 778,84
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1 564,92	1 564,92	919,29	104 403,69
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	68,04	61,24	211,64	61 092,32
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	306,18	306,18	263,05	364 328,37









№	№	№	№	№	№	№	№	№	№
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1





















+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■					■	■		
■	■					■	■		■
■	■					■	■		■
■	■						■		■
■	■					■	■		■
■							■		
■	■			■	■	■	■		
■	■					■	■		■
■	■						■		
■							■		
■	■						■		
■	■						■		■
■	■						■		
■	■						■		■
■									
■	■						■		■
■			■						
■	■						■		■
■	■						■		
■	■				■		■		
■	■						■		
■	■						■		



+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■						■	■	■
■									
■	■								■
■	■						■		
■	■						■		
■	■						■		■
■	■					■	■		■
■	■								
■	■						■		■
■									
■	■						■		
■									
■	■								
■	■						■		■
■	■					■	■		■
■	■						■		
■									
■	■					■	■		
■							■		■
■	■						■		
■							■		■
■	■						■		
■	■						■		■
■	■								■
■	■								■



+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
■	■						■	■	
■	■		■	■		■	■	■	■
■	■						■	■	
■	■				■	■	■	■	■
■	■			■	■	■	■	■	■
■	■						■	■	
■	■						■	■	■
■								■	
■	■		■				■	■	■
■	■						■	■	
■	■						■	■	■
■	■						■	■	
■	■						■	■	
■	■						■	■	
■	■						■	■	■
■	■				■	■	■	■	■
■	■						■	■	■
■	■						■	■	■
■							■	■	■
■	■		■				■	■	
■	■						■	■	■
■	■					■	■	■	
■	■						■	■	■









+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**[Redacted Section Header]**

+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+





### 3.4. Oszacowanie kosztów po progresji choroby

#### 3.4.1. 2. linia leczenia

##### 3.4.1.1. Lap+Kap (analiza podstawowa)

Tabela 77. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach schematu Lap+Kap (2. linia).

lek	Koszt leku [zł/mg]		Dawka jednorazowa (na podst. programu lekowego)	Długość cyklu (dni)	Liczba podań w cyklu	średnia dawka w 21 dniowym cyklu* [mg]
	Bez RSS	Z RSS				
Lapatinib	0,2583	0,2503	1 250 mg	21	21	26 250,00
Kapcytabina	0,0095	0,0063	2 000 mg/m <sup>2</sup>	21	14	47 219,08

\* obliczona jako średnia z zakresu wskazanego w PUO lub ChPL; powierzchnię ciała przyjęto na poziomie (na podst. CLEOPATRA)

Tabela 78. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 2. linii w schemacie Lap+Kap.

schemat	Koszt leku [zł/mg]		Diagnostyka i monitorowanie [zł/mg]	koszt podania [zł]	średni koszt / cykl [zł]	
	Bez RSS	z RSS			Bez RSS	Z RSS
Lap+Kap	7 226,60	6 868,35	152,48	298,21	7 677,28	7 319,12

##### 3.4.1.2. Standardowa CTH (analiza wrażliwości)

Tabela 79. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach CTH przerzutowego raka piersi (2. linia).

schemat	Substancja czynna	Koszt / mg		Dawka jednorazowa (na podst. PUO / ChPL)	Długość cyklu (dni)	Liczba podań w cyklu	średnia dawka w 21 dniowym cyklu* [mg]
		Bez RSS	Z RSS				
FEC	Fluorouracyl	0,0151	0,0141	500 mg/m <sup>2</sup>	21	2	1 686,4
	Epirubicyna	1,9988	1,7164	75-100 mg/m <sup>2</sup>	21	1	147,56
	Cyklofosfamid	0,0587	0,0573	500-600 mg/m <sup>2</sup>	21	1	927,52
NF	Winorelbina p.o.	9,1658	9,1492	60-80 mg/m <sup>2</sup>	21	2	236,1
	Fluorouracyl	0,0151	0,0141	500 mg/m <sup>2</sup>	21	2	1 686,4

\* obliczona jako średnia z zakresu wskazanego w PUO lub ChPL; powierzchnię ciała przyjęto na poziomie (na podst. CLEOPATRA).

Tabela 80. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 2. linii z zastosowaniem standardowej CTH (analiza wrażliwości).

schemat	koszt leków [zł]		koszt podania [zł]	średni koszt / cykl [zł]	
	Bez RSS <sup>^</sup>	Z RSS		Bez RSS	Z RSS
FEC	374,90	330,29	881,16	1 256,06	1 211,45

schemat	koszt leków [zł]		koszt podania [zł]	średni koszt / cykl [zł]	
	Bez RSS <sup>^</sup>	Z RSS		Bez RSS	Z RSS
NF	2 189,49	2 183,91	881,16	3 070,65	3 065,07
Średnia *				2 163,36	2 138,26

\* średnia arytmetyczna;

<sup>^</sup> na podstawie MZ 23/04/2015.

### 3.4.2. 3. linia leczenia

Tabela 81. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach CTH przerzutowego raka piersi (3. linia).

lek	Koszt / mg		Dawka jednorazowa (na podst. PUO / ChPL)	Długość cyklu (dni)	Liczba podań w cyklu	średnia dawka w 21 dniowym cyklu* [mg]
	Bez RSS	Z RSS				
Kapcytabina	0,0095	0,0063	2500 mg/m <sup>2</sup>	21	14	59 023,85
Cyklofosfamid	0,0587	0,0573	500-600 mg/m <sup>2</sup>	21	1	927,52
Fluorouracyl	0,0151	0,0141	500 mg/m <sup>2</sup>	21	2	1 686,40
Winorelbina i.v.	5,5945	2,5871	25 mg/m <sup>2</sup>	21	2	84,32
Winorelbina p.o.	9,1658	9,1492	60-80 mg/m <sup>2</sup>	21	2	236,10
Gemcytabina	0,1002	0,0541	1000-1200 mg/m <sup>2</sup>	21	2	3 710,07
Etopozyd	0,1701	0,1667	80-170 mg/m <sup>2</sup>	21	3	632,40
Cisplatyna	0,7271	0,5395	20 mg/m <sup>2</sup>	21	1	33,73

\* obliczona jako średnia z zakresu wskazanego w PUO lub ChPL; powierzchnię ciała przyjęto na poziomie [redacted]<sup>2</sup> (na podst. CLEOPATRA)

Tabela 82. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 3. linii (na podstawie [redacted]).

Id. ZA-AW	schemat	częstość	koszt leków [zł]		koszt podania [zł]	średni koszt / cykl [zł]	
			Bez RSS <sup>^</sup>	Z RSS		Bez RSS	Z RSS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
[redacted]	[redacted]	[redacted]	141,52	65,44	264,35	405,87	329,79
[redacted]	[redacted]	[redacted]	37,18	20,08	44,06	81,23	64,14
[redacted]	[redacted]	[redacted]	346,75	191,63	771,02	1 117,76	962,65
[redacted]	[redacted]	[redacted]	278,89	186,35	0,00	278,89	186,35
[redacted]	[redacted]	[redacted]	140,65	136,82	991,31	1 131,96	1 128,13

Id. ZA- AW	schemat	częstość	koszt leków [zł]		koszt poda- nia [zł]	średni koszt / cykl [zł]	
			Bez RSS <sup>^</sup>	Z RSS		Bez RSS	Z RSS
■	■	■	2 189,49	2 183,91	881,16	3 070,65	3 065,07
■	■	■	278,89	186,35	0,00	278,89	186,35
średnia						795,66	740,31

<sup>^</sup> na podstawie MZ 23/04/2015.







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

### 3.6. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.7. Spis tabel

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	14
Tabela 2. Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (populacja badania CLEOPATRA). .....	32
Tabela 3. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu (populacja badania CLEOPATRA). .....	33
Tabela 4. Parametry dopasowanych krzywych PFS.....	35
Tabela 5. Parametry dopasowanych krzywych OS. ....	39
Tabela 6. Długookresowe projekcje OS dla poszczególnych modeli parametrycznych oraz danych z zewnętrznego rejestru. ....	42
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi.....	46
Tabela 8. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych badaniach. ....	54
Tabela 9. Parametry modelu mieszanego Lloyd 2006. ....	69
Tabela 10. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. i wyższym w zależności od stosowanej terapii.....	70
Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku ████████ w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	71
Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku ████████ w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	71
Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia chorego w wieku ████████ w zależności od interwencji. ....	72
Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia testowane w analizie wrażliwości. ....	72
Tabela 15. Proponowana cena urzędowa produktu leczniczego Perjeta®. ....	75
Tabela 16. Cena produktu leczniczego Perjeta® w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS). .....	76
Tabela 17. Aktualna wycena substancji czynnej trastuzumab (MZ 23/04/2015). ....	76
Tabela 18. Cena produktu leczniczego Herceptin w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS). .....	77
Tabela 19. Schematy dawkowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PPL Perjeta® 2015, ChPL Perjeta®). .	78
Tabela 20. Schematy dawkowania trastuzumabu w skojarzeniu z docetakselem stosowanego w ramach aktualnego programu lekowego (MZ 23/04/2015, Baselga 2012). ....	78
Tabela 21. Dawka trastuzumabu.....	80
Tabela 22. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia uwzględnionymi interwencjami (z RSS). ....	80
Tabela 23. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia uwzględnionymi interwencjami (bez RSS). ....	82
Tabela 24. Parametry dopasowanych krzywych TTOT i wartość AIC.....	83

Tabela 25. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem (i/lub) przepisaniem leków w programie leczenia raka piersi. ....	86
Tabela 26. Średni koszt podania leków i przepisania leków w 3-tygodniowym horyzoncie czasowym przypadający na jednego pacjenta zakwalifikowanego do Programu lekowego leczenia raka piersi w zależności od podawanego leku. ....	87
Tabela 27. Wycena rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi. ....	88
Tabela 28. Wycena substancji czynnej loperamid (MZ 23/04/2015). ....	89
Tabela 29. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu odsetka chorych, u których te zdarzenia występują (PPP = PPP+P). ....	90
Tabela 30. Produkt Krajowy Brutto na zatrudnionego (GUS 2014). ....	94
Tabela 31. Koszt utraconej produktywności w wyniku przedwczesnej śmierci chorego. ....	94
<i>Tabela 32. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. ....</i>	<i>95</i>
<i>Tabela 33. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z badania RCT. ....</i>	<i>99</i>
<i>Tabela 34. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs długookresowe wyniki z rejestru Tumorregister München. ....</i>	<i>101</i>
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) - Embase. ....	102
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) - PubMed. ....	103
Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) – Cochrane Library. ....	103
<i>Tabela 38. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Perjeta® w populacji chorych na raka piersi. ....</i>	<i>106</i>
Tabela 39. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP/PPP+P, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....	109
Tabela 40. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (PPP/PPP+P, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....	109
Tabela 41. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (perspektywa społeczna, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....	110
Tabela 42. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (perspektywa społeczna, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....	111

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia zaawansowanego raka piersi. ....	111
<i>Tabela 44. Podsumowanie wyników analizy klinicznej (badanie CLEOPATRA). ....</i>	<i>113</i>
Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....	114
Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....	115
Tabela 47. Oszacowanie progowej ceny produktu Perjeta® (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....	117
Tabela 48. Oszacowanie progowej ceny produktu Perjeta® (bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....	118
<i>Tabela 49. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. ....</i>	<i>119</i>
<i>Tabela 50. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (PPP/PPP+P; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....</i>	<i>122</i>
<i>Tabela 51. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (perspektywa społeczna; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....</i>	<i>124</i>
<i>Tabela 52. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (PPP/PPP+P; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....</i>	<i>127</i>
<i>Tabela 53. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (perspektywa społeczna; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....</i>	<i>129</i>
Tabela 54. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (PPP/PPP+P). ....	131
Tabela 55. Zakres wartości kosztów w wariantach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna). ....	131
Tabela 56. Zakres wyników zdrowotnych w wariantach analizy wrażliwości. ....	132
Tabela 57. Kryteria kwalifikacji do leczenia pertuzumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (PPL Perjeta® 2015). ....	146
Tabela 58. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz kontynuacji leczenia ocenianą interwencją (TTOT) w kolejnych 21-dniowych cyklach modelu – estymator KM. ....	147
Tabela 59. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów trastuzumabu w I-II.2015 r. ....	151
Tabela 60. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów lapatynibu w I-II.2015 r. ....	151
Tabela 61. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów kapecytabiny w I-II.2015 r. ....	151
Tabela 62. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów cisplatyny w I-II.2015 r. ....	153

Tabela 63. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów cyklofosfamidu w 2014 r. ....	154
Tabela 64. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów docetakselu w I-II.2015 r. ....	154
Tabela 65. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów doksorubicyny w I-II.2015 r. ....	155
Tabela 66. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów epirubicyny w I-II.2015 r. ....	156
Tabela 67. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów etopozydu w I-II.2015 r. ....	157
Tabela 68. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów fluorouracylu w I-II.2015 r. ....	158
Tabela 69. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów gemcytabiny w I-II.2015 r. ....	158
Tabela 70. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów mitomycyny w I-II.2015 r. ....	160
Tabela 71. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów paklitakselu w I-II.2015 r. ....	160
Tabela 72. Ceny urzędowe, liczba zrefundowanych opakowań i wartość refundacji preparatów winorelbiny w I-II.2015 r. ....	161
Tabela 73. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 1 (na podstawie [redacted]). ....	163
Tabela 74. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 2 (na podstawie [redacted]). ....	173
Tabela 75. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 1 (na podstawie [redacted]). ....	184
Tabela 76. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 2 (na podstawie [redacted]). ....	185
Tabela 77. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach schematu Lap+Kap (2. linia). ....	187
Tabela 78. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 2. linii w schemacie Lap+Kap. ....	187
Tabela 79. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach CTH przerzutowego raka piersi (2. linia). ....	187
Tabela 80. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 2. linii z zastosowaniem standardowej CTH (analiza wrażliwości). ....	187
Tabela 81. Limit finansowania i dawkowanie substancji czynnych stosowanych w ramach CTH przerzutowego raka piersi (3. linia). ....	188



Tabela 82. Obliczenie średniego kosztu cyklu leczenia 3. linii (na podstawie [redacted]) [redacted].....	188
Tabela 83. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.....	190

### 3.8. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego raka piersi. ....	30
Wykres 2. Wyznaczenie rozkładu chorych w stanach zdrowotnych na przykładzie ramienia TRAS+DOC. ....	31
Wykres 3. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC). ....	36
Wykres 4. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych PFS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC). ....	37
Wykres 5. Modele log-logistyczne PFS przyjęte w analizie podstawowej. ....	38
Wykres 6. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC). ....	40
Wykres 7. Dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych OS do empirycznej krzywej K-M (PERT+TRAS+DOC). ....	41
Wykres 8. Przeżycie całkowite pacjentek z przerzutowym rakiem piersi (na podstawie rejestru Tumorregister München; n = 2 435). ....	42
Wykres 9. Modele log-logistyczne OS przyjęte w analizie podstawowej. ....	44
<i>Wykres 10. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (data wyszukania 15 czerwiec 2012 rok). ....</i>	<i>47</i>
<i>Wykres 11. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (data wyszukiwania – 11 maj 2015 rok). ....</i>	<i>48</i>
Wykres 12. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TTOT) PERT+TRAS+DOC i TRAS+DOC w modelu ekonomicznym. ....	84
Wykres 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych. ....	105
Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; PPP/PPP+P; z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)). ....	115
Wykres 15. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: PERT+TRAS+DOC vs TRAS+DOC (analiza podstawowa; PPP; bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)). ....	116