

## ANALIZA EKONOMICZNA



### **ALPELISYB (PIQRAY®) W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM W TERAPII MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB ROZSIANEGO RAKA PIERSI HR+ HER2- Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI PIK3CA**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowišlna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: maj 2021 roku (wersja 1.0)

20 października 2021 roku (wersja 2.0, dostosowana do uzgodnionego programu lekowego)

W dniu 25 października 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.44.2021.IT.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novartis Poland Sp. z o.o.**

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>10</b>
1.1. Cel .....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	11
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>12</b>
2.1. Technika analityczna .....	12
2.2. Struktura modelu .....	13
2.3. Populacja docelowa .....	15
2.4. Porównywane interwencje .....	15
2.5. Perspektywa analizy .....	16
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	16
2.7. Efekty zdrowotne .....	17
2.8. Koszty .....	17
2.9. Dyskontowanie .....	18
2.10. Korekta połowy cyklu .....	18
2.11. Próg opłacalności .....	18
2.12. Analiza wrażliwości .....	19
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>21</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	21
3.2. Śmiertelność ogólna .....	21
3.3. Efektywność interwencji .....	22
3.4. Zdarzenia niepożądane .....	33
3.5. Użyteczności stanów zdrowia .....	34
3.6. Dawkowanie .....	44
3.7. Koszty .....	44
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU .....</b>	<b>54</b>
4.1. Założenia .....	54
4.2. Opcje modelu .....	55
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>57</b>

5.1. Wyniki oceny klinicznej .....	57
5.2. Wyniki oceny ekonomicznej .....	57
5.3. Analiza PSA .....	59
<b>6. ANALIZA WRAŹLIWOŠCI.....</b>	<b>68</b>
6.1. Scenariusze analizy wraŹliwošci .....	68
6.2. Wyniki .....	69
6.3. Podsumowanie wyników analizy wraŹliwošci .....	72
<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>73</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna .....	73
7.2. Walidacja konwergencji.....	73
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	73
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>74</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>76</b>
<b>10. Dyskusja .....</b>	<b>77</b>
<b>11. Bibliografia .....</b>	<b>79</b>
<b>12. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>82</b>
<b>13. ZGODNOŠĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>85</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>88</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	88
A.2. Parametry modelu .....	91
A.3. Wyniki z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa .....	91

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>ALP</b>	Alpelisyb
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CDK</b>	Kinazy zależne od cyklin ( <i>Cyclin-dependent kinases</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami NFZ
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>ER+</b>	Obecność receptorów estrogenowych
<b>FLV</b>	Fulwestrant
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HER2</b>	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 ( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )
<b>HER2-</b>	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
<b>HR+</b>	Hormonowrażliwy rak piersi
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IA</b>	Inhibitor aromatazy
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )

<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life Years</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression free survival</i> )
<b>PIK3CA</b>	Podjednostka katalityczna alfa kinazy 3-fosfatydylinozytolu ( <i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPS</b>	Przeżycie po progresji ( <i>Post-Progression Survival</i> )
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RCS</b>	Sześcienna funkcja sklejana ( <i>Restricted Cubic Spline</i> )
<b>█</b>	█
<b>TMX</b>	Tamoksyfen ( <i>Tamoxifen</i> )
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia lub zgonu ( <i>Time to Treatment Discontinuation or death</i> )

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Piqray® (alpelisyb, ALP) stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem (FLV) w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny oraz przeprowadzono i uzasadniono wybór komparatorów. Finalnie w analizie klinicznej i w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem (ALP+FLV) z fulwestranem stosowanym w monoterapii (FLV) w zdefiniowanej populacji docelowej. Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni lub kobiety w stanie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA oraz ze stwierdzoną progresją choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym z zastosowaniem inhibitora aromatazy (IA). Szczegółowe kryteria włączenia do populacji docelowej są definiowane poprzez zapisy uzgodnionego programu lekowego [3].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model globalny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Obliczenia prowadzone są z wykorzystaniem techniki podziału czasu (ang. *partitioned survival model*, PSM). Skonstruowany model opiera się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PFS (stan wolny od progresji choroby, ang. *progression-free survival*), stan PPS (progresja choroby, ang. *post-progression survival*) oraz zgon. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40 letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnym horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 4. tygodniowego.

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, perspektywy analizy, prognozy opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych, uzupełnieniu arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa, CER, CUR), a także uzupełnieniu danych dla efektywności i użyteczności stanów zdrowia.

Charakterystyki początkowe populacji docelowej z rakiem piersi przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania klinicznego SOLAR-1, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej ALP + FLV w porównaniu z PLC + FLV w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2- miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi.

Dane dotyczące efektywności interwencji określono przy uwzględnieniu wyników jedyne go randomizowanego badania klinicznego odnalezonego w ramach analizy klinicznej [2] (badanie SOLAR-1). Model globalny zbudowany został w oparciu o dane surowe pacjentów z badania SOLAR-1.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków [...] na dzień 1 listopada 2021 roku, danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ, katalogów NFZ, odnalezionych badań kosztowych oraz na podstawie odpowiednich założeń. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych lub na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który dla analizowanej jednostki chorobowej odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. Zakres prezentowanych wyników analizy obejmuje: oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe dla ALP. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Ocenę niepewności uzyskiwanych wyników dokonano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDAKTOR] Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zbliżone wyniki kosztowe z obu perspektyw, wyniki analizy podstawowej z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w aneksie, zaś wyniki analizy wrażliwości w tym zakresie dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

## ■ Wyniki

### ***Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych***

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Wyniki oceny ekonomicznej. Perspektywa NFZ + pacjent**

Wyniki z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki różnią się nieznacznie od wyników z perspektywy NFZ. Wnioskowanie z obu perspektyw jest tożsame.

### **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

Alpelisyb jest pierwszą terapią celowaną ukierunkowaną na mutację PIK3CA. Aktualnie pacjenci z populacji docelowej mają dostęp do leczenia finansowanego w ramach NFZ, jednak żadna z finansowanych terapii nie pozwala na ukierunkowanie terapii na konkretną mutację genową występującą w analizowanej populacji docelowej. Finansowanie alpelisybu przyczyni się do poszerzenia wachlarza efektywnych interwencji stosowanych u pacjentów z rakiem piersi.

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności Piqray® (alpelisyb, ALP) stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem (FLV) w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

Dorośli (wiek  $\geq 18$  lat) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptora hormonalnego (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0-2 wg ECOG/WHO,
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

### Interwencja

- Alpelisyb (ALP) + fulwestrant (FLV)

### Komparatory

- Fulwestrant (FLV) stosowany w monoterapii.

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),

- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W analizie klinicznej wykazano, że terapia ALP + FLV cechuje się wyższą skutecznością niż FLV w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie oraz korzyści klinicznej u kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA. Stosowanie terapii ALP + FLV w porównaniu z FLV wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, lecz nie obniża jakości życia pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Warunki dopuszczające zastosowanie analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (wykazanie równorzędności klinicznej porównywanych interwencji lub brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem) nie są spełnione w niniejszej analizie. Również rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], wskazuje, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

W świetle wyników opracowanej analizy klinicznej, tj. wyższej skuteczności ALP + FLV w porównaniu z FLV, analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie RCT (SOLAR-1) porównujące ALP + FLV z PLC + FLV w leczeniu zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- u pacjentów z określonym statusem mutacji PIK3CA (obecność lub brak mutacji PIK3CA).

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 40-letnim horyzoncie czasowym (co jest tożsame z dożywotnym horyzontem czasowym).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5] cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz.2.11).

## 2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano model globalny dostarczony przez Zamawiającego.

Oryginalny model umożliwiał przeprowadzenie obliczeń dla populacji zgodnej z populacją w badaniu klinicznym SOLAR-1 (opcja w modelu: *Full Population*) oraz dla trzech subpopulacji tego badania: leczenia w ramach I linii (*First-Line*), leczenia w ramach II linii (*Second-Line*), uprzednio leczenia inhibitorami kinazy zależnymi od cyklin CDK 4/6 (*Post-CDK4/6*). Zgodnie z definicją populacji docelowej w ramach dostosowania modelu do warunków polskich, na potrzeby niniejszej analizy dostosowano moduł modelu pozwalającego na przeprowadzenie obliczeń dla pełnej populacji z badania SOLAR-1.

Otrzymany model ekonomiczny pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem dwóch różnych technik modelowania:

- kohortowego modelu Markowa,
- techniki podzielonego czasu (ang. *partitioned survival model*, PSM).

W kohortowym modelu Markowa do określenia skuteczności porównywanych terapii (a tym samym prawdopodobieństw przejścia między stanami) wykorzystuje się dane kliniczne w zakresie PFS i PPS. W modelu z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*” wykorzystuje się dane kliniczne w zakresie PFS i OS. W obu podejściach skonstruowane modele opierają się na stanach zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby: stan PFS (stan wolny od progresji choroby, ang. *progression-free survival*), stan PPS (progresja, ang. *post-progression survival*) oraz zgon. Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni).

Ponieważ dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu SOLAR-1 są dojrzałe, w ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych modyfikacji modułu pozwalającego na przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem techniki „*partitioned survival*” (pozwala na zaimplementowanie danych OS bezpośrednio z badania klinicznego) oraz nie dostosowano modułu pozwalającego na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem modelu Markowa.

### **Modelowanie techniką podzielonego czasu (PSM, ang. *partitioned survival model*)**

Modelowanie składa się z następujących stanów zdrowia:

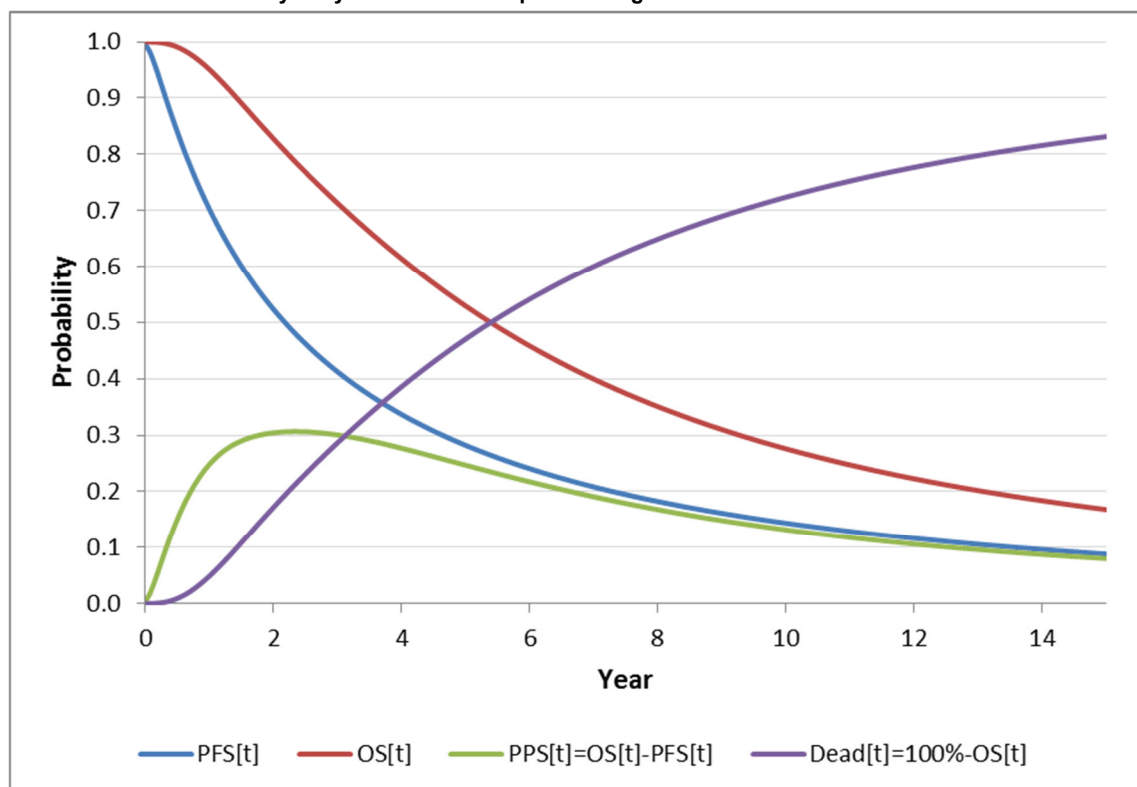
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby,
- PPS – przeżycie po progresji,

- Zgon.

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajduj się w stanie PFS oraz w kolejnych cyklach moze u nich wystąpić przejście do stanu PPS (progresja) lub do stanu zgon.

W každyim cyklu, pacjenci którzy nie znaleźli się w stanie zgon, są podzieleni wg statusu progresji choroby (tj. znajduj się w stanie PFS lub PPS), który z kolei wpływa na jakośc życia oraz koszty. To, w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent, jest determinowane przez parametry skuteczności dostępne w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Krzywa przeżycia dla PFS wyznacza odsetek pacjentów pozostajacych w stanie PFS modelu w czasie, natomiast krzywa przeżycia dla OS działa jako „pułap” (ang. *ceiling*) dla PFS – tym samym model zakłada, że w každyim momencie PFS nie moze przekroczyć OS. Przynależnośc do stanu PPS w danym czasie obliczane jest jako różnica między PFS a OS. Przynależnośc do stanu zgon w danym czasie obliczane jest jako różnica między 100% (wszyscy pacjenci z wyjściowej kohorty) a OS. Uproszczony schemat modelowania przedstawia poniższy rysunek (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Schemat modelowania z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu



Opisane powyżej podejście do modelowania nie uwzględnia podziału pomiędzy stanami związanymi z leczeniem (w trakcie i po zakończeniu leczenia). Modelowanie czasu trwania leczenia odbywa się niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby. Do określenia czasu trwania leczenia uwzględniono krzywą czasu trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). Stąd, prawdopodobieństwa pozostania w stanie PFS / progresji do PPS nie są zależne od tego, czy pacjent

jest leczony, czy nie. Istnieją natomiast powiązania pomiędzy kosztami oraz wartościami użyteczności w zależności od tego, czy pacjent jest leczony w stanie PFS, czy też nie. Tym samym końcowe koszty oraz efekty zdrowotne obliczane są na podstawie informacji o czasie dyskontynuacji leczenia oraz czasie spędzonym w danym stanie zdrowia.

Do określenia prawdopodobieństw przejść w modelu podzielonego czasu uwzględnione są następujące dane:

- prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby,
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.

Jako że model podzielonego czasu został wskazany w modelu globalnym jako model bazowy, obliczenia przeprowadzone przy pomocy tej techniki modelowania przeprowadzono w analizie dostosowanej do warunków polskich.

### 2.3. Populacja docelowa

Przyjęta w niniejszej analizie definicja populacji docelowej jest zgodna z zapisami programu lekowego. Szczegółowa definicja populacji docelowej została przedstawiona poniżej.

Dorośli (wiek  $\geq 18$  lat) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptora hormonalnego (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0-2 wg ECOG/WHO,
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku Piqray [6], obejmując pacjentów ze źle rokującym, zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją PIK3CA, dla których obecnie nie jest dostępne żadne leczenie celowane ukierunkowane na ww. mutację. Wymóg uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitora aromatazy obejmuje podanie leku w ramach terapii uzupełniającej lub systemowej, w ramach monoterapii i/lub leczenia skojarzonego z inhibitorem CDK 4/6.

### 2.4. Porównywane interwencje

Komparatorem dla schematu ALP + FLV w analizie ekonomicznej jest FLV stosowany w monoterapii.

Uwzględniono schematy dawkowania zgodnie z zarejestrowanymi i opisanymi w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego (ChPL), zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz

protokołami badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.3.3 (czas trwania leczenia) oraz 3.6 (dawkowanie).

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Współpłacenie za leki nie występuje w przypadku leków finansowanych w ramach programu lekowego oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii. Ze względu na zakładany sposób finansowania ALP (program lekowy) współpłacenie pacjenta za leki nie dotyczy leku Piqray® oraz nie dotyczy fulwestrantu finansowanego w ramach katalogu chemioterapii. Współpłacenie za leki występuje wyłącznie w przypadku leków z grupy inhibitorów aromatazy (IA) oraz tamoksyfenu (TMX) stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia – leki te finansowane są w części A wykazu leków refundowanych.

Ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za leki (rozd. 3.7.5), finalne wyniki z obu perspektyw są zbliżone. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [4] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. W związku z tym, wyniki analizy podstawowej z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w aneksie (rozd. A.3), zaś wyniki analizy wrażliwości w tym zakresie dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentek z populacji docelowej (63 lata zgodnie z badaniem SOLAR-1) oraz odsetek osób żyjących po tym czasie, horyzont taki można uznać za dożywotni. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4] w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.



Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, 10-letniego horyzont czasowego (długość horyzontu w ramach analizy wrażliwości wybrana arbitralnie).

## 2.7. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia lub zgonu (TTD, ang. *time to treatment discontinuation or death*).

Omawiane powyżej efekty zdrowotne zostały oszacowane w modelu globalnym przez zastosowanie parametrycznych krzywych czasu do wystąpienia zdarzenia na podstawie danych z badania SOLAR-1 dla terapii ALP + FLV oraz dla terapii FLV w monoterapii. Dane dotyczące przeżycia zostały zmodyfikowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia).

Dodatkowo jako zmienne niezależne od czasu uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Użyteczności określone zostały dla następujących stanów:

- PFS w trakcie leczenia,
- PFS w przypadku braku leczenia,
- PPS,
- faza terminalna (określona jako okres 28 dni przed zgonem).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty badania mutacji genu PIK3CA,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

## 2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujący wariant dotyczący braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka. Niemniej jednak w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej rzeczywistych wyników.

## 2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 700 000 zł.

## 2.12. Analiza wrażliwošci

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zaleźności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwošci (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwošci dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnošcią.

### Probabilistyczna analiza wrażliwošci

W ramach PSA przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, kaźdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufnošci dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a takźe na wyznaczenie krzywych akceptowalnošci (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użytecznošci lub kosztów-efektywnošci.

W probabilistycznej analizie wrażliwošci wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach kaźdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użytecznošci (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (róźnica w kosztach, róźnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalnošci. Kaźdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono róźnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej róźnicę w kosztach pomiędy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalnošci (155 514 zł za dodatkowy rok Źycia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartošci z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku braku moźliwošci wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartošć błędu standardowego równą 10% wartošci średniej):

- dla parametrów dotyczacych początkowych charakterystyk kohorty (wiek) przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartošci średniej;
- dla odsetków (np. prawdopodobieństwo zdarzeń niepoźadanych) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na okrešlenie niepewnošci dla zmiennych przyjmujacych wartošci w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmujają wartošci od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny; zmienne modelowane przy uźyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartošci od 0 do nieskończonošci, rozkład jest ponadto skošny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujacy bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych moźna przyjąć rozkład gamma, który ma zbliźzone własnošci;

- dla parametrów wyznaczających użytecznošci stanów zdrowia przyjęto rozkład wielowymiarowy normalny, natomiast w przypadku spadku użytecznošci związanego z wiekiem i spadków użytecznošci związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądaných przyjęto rozkład lognormalny;
- dla parametrów krzywych PFS, PPS, OS oraz TTD wykorzystano metodę *bootstrap*, zgodnie ze strukturą dostosowywanego modelu.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwošci**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwošci przetestowano zmiennošć wyników modelu w zaleźnošci od zmiany wartošci parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnošcią lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwošci.

W jednokierunkowej analizie wrażliwošci zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego,
- stóp dyskontowych,
- skutecznošci interwencji (ekstrapolacja krzywych OS i PFS),
- czasu trwania leczenia (ekstrapolacja krzywej TTD),
- użytecznošci stanów zdrowia,
- kosztów badania mutacji genu PIK3CA,
- kosztów po progresji.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwošci, zakres zmiennošci poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji docelowej z rakiem piersi przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania klinicznego SOLAR-1, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej ALP + FLV w porównaniu z PLC + FLV w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z HR+ HER2- zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi.

Badanie przeprowadzono w 2 kohortach w zależności od statusu mutacji PIK3CA: pacjenci z obecną mutacją PIK3CA oraz pacjenci bez obecnej mutacji PIK3CA. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, w związku z czym charakterystykę początkową pacjentów na potrzeby modelu ekonomicznego określono na podstawie danych dla kohorty pacjentów z mutacją PIK3CA.

Na potrzeby modelu konieczne jest wskazanie średniego wieku pacjentów oraz odsetka kobiet w populacji docelowej; obie zmienne wpływają na śmiertelność w populacji ogólnej (rozd. 3.2).

**Tabela 1.**  
**Charakterystyka początkowa populacji docelowej**

Parametr	Wartość w analizie	Źródło
Wiek [lata]	63	Badanie SOLAR-1 [8]
Odsetek kobiet [%]	99,7%	

Zgodnie z danymi KRN [9] w 2018 roku (najnowsze dostępne dane) na nowotwór złośliwy piersi (ICD-10 C50) zachorowało 154 mężczyzn oraz 18 869 kobiet – 99,2% zachorowań stanowią kobiety. Dane KRN są zatem względnie spójne z charakterystyką pacjentów w badaniu SOLAR-1, zaś ewentualne różnice mają pomijalny wpływ na wyniki analizy.

### 3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie założono, że w każdym 28-dniowym cyklu śmiertelność pacjentek z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia 4-tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2020 roku [10]. Dane przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy (arkusz Survival\_LifeTable).

### 3.3. Efektywność interwencji

W przypadku porównania ALP + FLV oraz FLV w monoterapii skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, a także czasu trwania terapii, określono na podstawie wyników badania SOLAR-1.

W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie czasowym analizy (40 lat) konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji krzywych raportowanych w badaniu SOLAR-1. Ekstrapolację krzywych przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa do indywidualnych danych pacjentów. Pod uwagę wzięto rozkład wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, lognormalny, Gompertza, uogólniony gamma, uogólniony F oraz RCS (sześcienna funkcja sklejana, ang. *restricted cubic spline*). W ramach RCS uwzględniono rozkład Weibulla, log-logistyczny i lognormalny przy zastosowaniu jednego, dwóch lub trzech węzłów (oraz uwzględnianych zawsze dwóch węzłów granicznych). Węzły graniczne określono w oparciu o minimalny i maksymalny czas do wystąpienia zdarzenia. Węzeł niegraniczny określono w oparciu o medianę czasu do wystąpienia zdarzenia. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*), AICc (ang. *corrected Akaike Information Criterion*), BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*)), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym.

Krzywe parametryczne wyznaczono stosując dwa alternatywne sposoby parametryzacji. Pierwszy z nich zakłada, że tylko jeden parametr rozkładu może się różnić między ramionami badania (tzw. „*restricted*” models), natomiast drugi dopuszcza możliwość różnic we wszystkich parametrach rozkładu między ramionami badania („*unrestricted*” models). W obu podejściach założono, że dla obydwu ramion badania wykorzystany zostanie ten sam typ rozkładu (nie umożliwiono przeprowadzenia analizy przy założeniu różnych typów rozkładów w obu ramionach, na przykład rozkład Weibulla dla ramienia ALP + FLV vs rozkład wykładniczy dla FLV). Uzasadnieniem dla powyższego założenia jest ułatwienie porównywania statystyk dopasowania rozkładu oraz uniknięcie zbyt obszernych możliwości potencjalnych kombinacji rozkładów. Biorąc pod uwagę dużą liczbę rozważanych rozkładów prawdopodobieństwa z uwzględnieniem rozkładów wieloparametrycznych (przykładowo rozkład F uogólniony charakteryzowany jest przez 4 parametry, rozkłady RCS mają 6 parametrów bez uwzględnienia węzłów), przyjęte założenie pozwala na przeprowadzenie adekwatnego dopasowania rozkładów prawdopodobieństwa występowania zdarzeń.

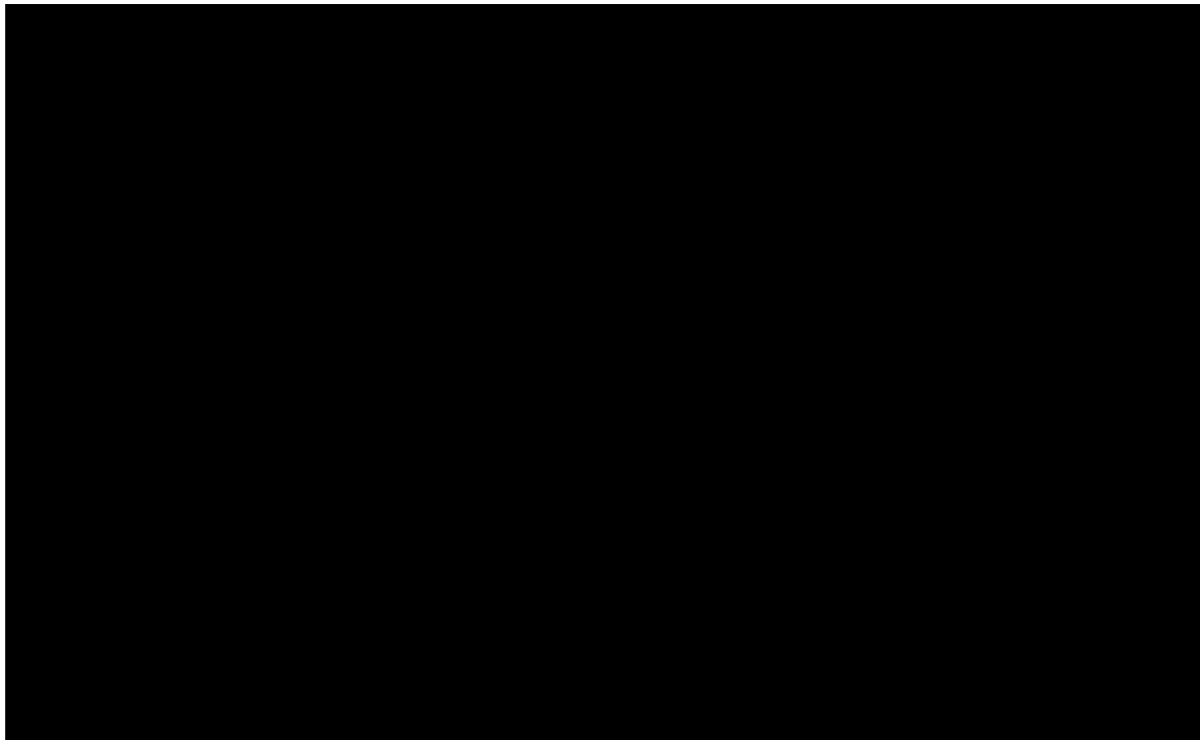
Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy statystycznej przedstawiono w raporcie „*Cost-Effectiveness of Alpelisib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women with PIK3CA Mutant, HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Which Progressed After Prior Treatment with an Aromatase Inhibitor*” [11].

### 3.3.1. Przeżycie wolne od progresji

Poniżej przedstawiono krzywą PFS określoną na podstawie indywidualnych danych pacjenckich.

#### Rysunek 2.

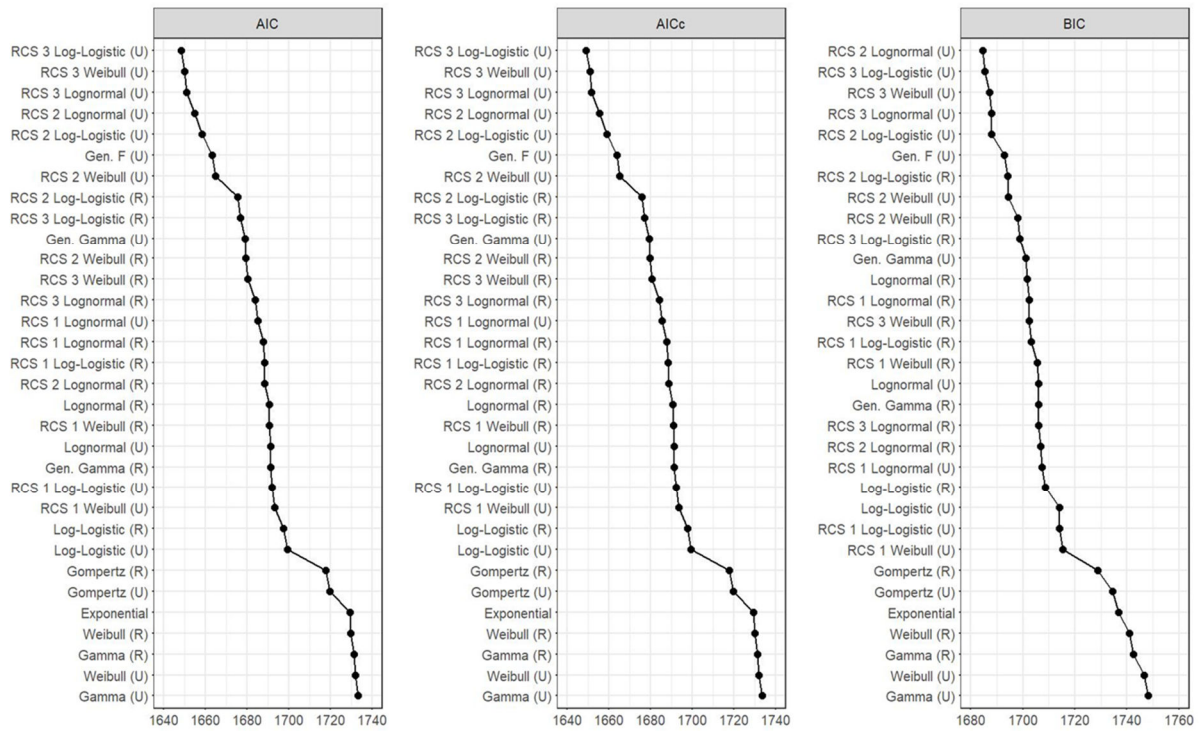
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla porównania ALP + FLV vs FLV na podst. badania SOLAR-1



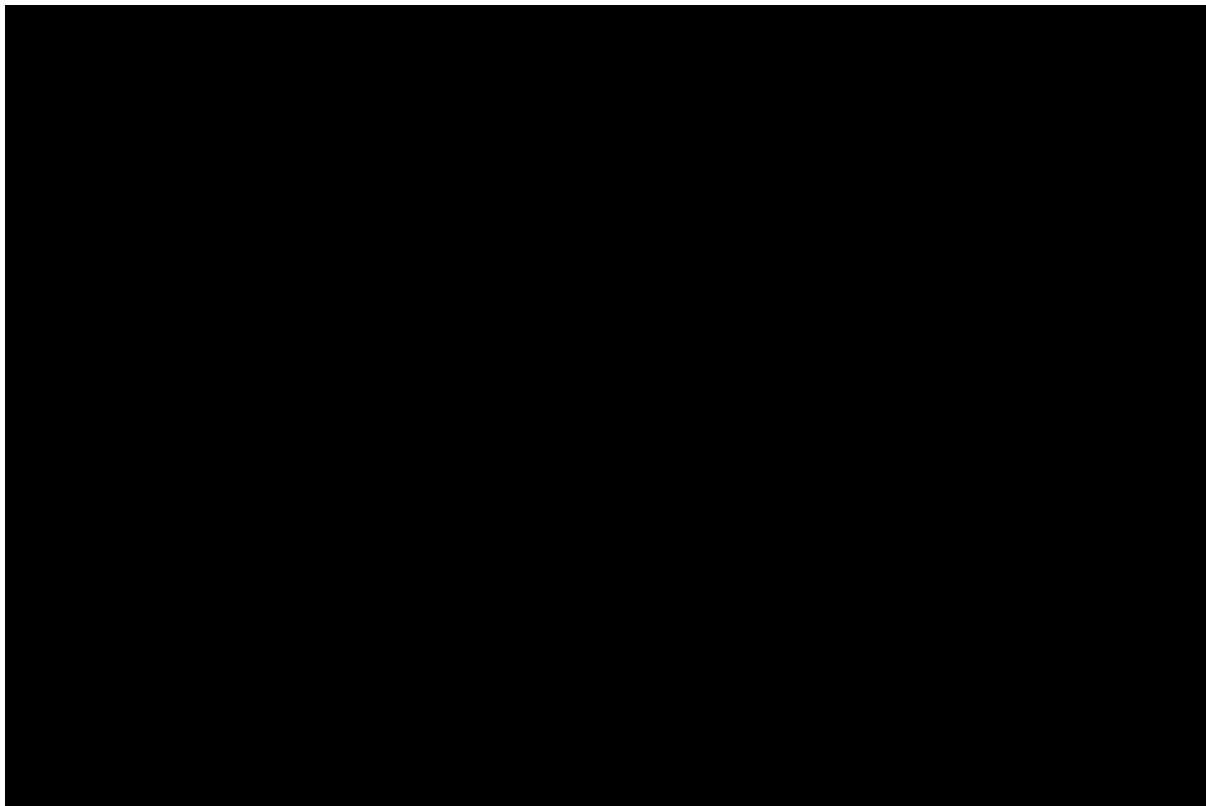
Na podstawie miar zgodności dopasowania krzywych parametrycznych (Rysunek 3), do dalszej analizy wytypowano 5 modeli uzyskujących najlepsze wyniki. W pierwszej kolejności kierowano się wartością wskaźnika BIC, który najniższe wartości przyjmował dla krzywych wyznaczonych na podstawie:

- RCS z 2 węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny typu „*unrestricted*”,
- RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*”,
- RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład Weibulla typu „*unrestricted*”,
- RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny typu „*unrestricted*” oraz
- RCS z 2 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*”.

**Rysunek 3.**  
**Statystyki zgodnošci dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS – SOLAR-1**



**Rysunek 4.**  
**Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1**





Dla krzywych parametrycznych wyznaczonych na podstawie powyższych modeli przeanalizowano ich zgodność z krzywą Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania (Rysunek 4), funkcje hazardu, RMST (ang. *restricted mean survival times*) oraz długoterminowe wyniki modelowania. Nie odnaleziono danych dotyczących PFS wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2-PIK3CA+ w długim horyzoncie czasowym, umożliwiającym walidację wyników przeprowadzonej parametryzacji. Na podstawie wizualnej i statystycznej zgodności dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze sześcienniej funkcji sklepanej (RCS) z 2 węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny typu „*unrestricted*”. Rozkład ten daje pośrednie wyniki dotyczące przewagi stosowania ALP + FLV nad FLV w monoterapii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono kolejne 2 rozkłady parametryczne wytypowane w oparciu o zgodność dopasowania modelu do danych:

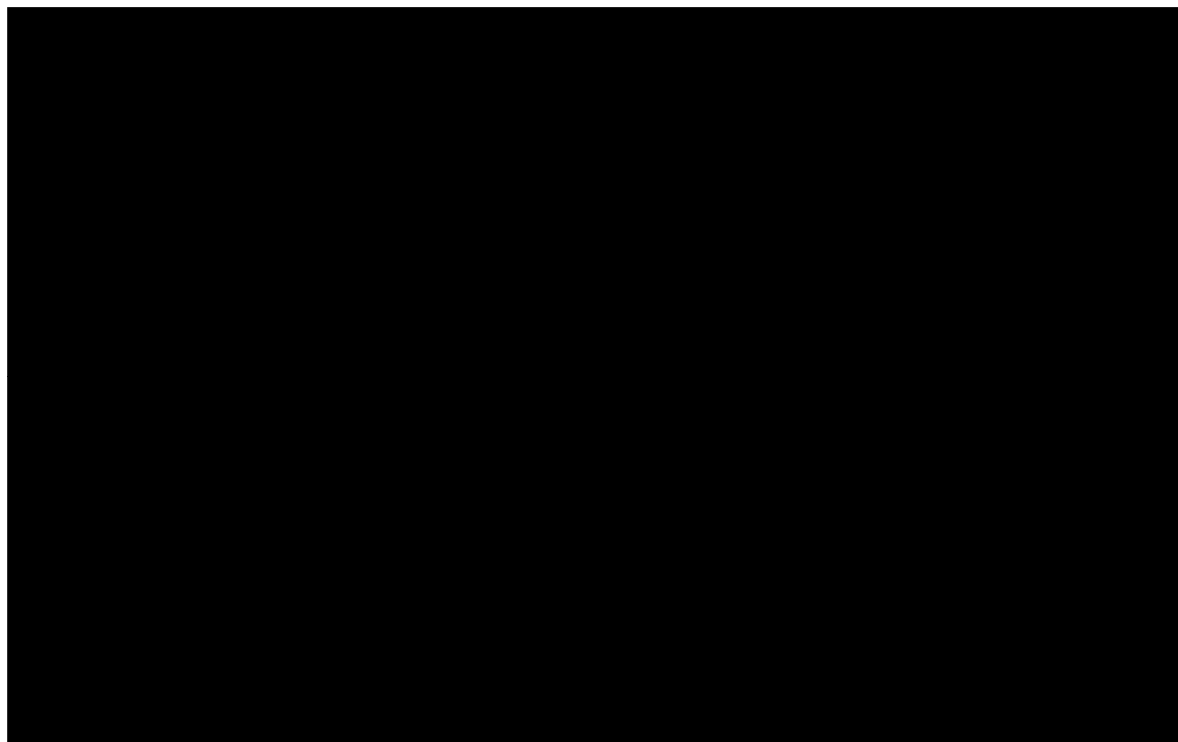
- RSC z trzema węzłami wykorzystująca rozkład Weibulla „*unrestricted*”,
- RSC z trzema węzłami wykorzystująca rozkład log-logistyczny „*unrestricted*”.

### 3.3.2. Przeżycie całkowite

Krzywe przeżycia całkowitego dla pacjentów stosujących ALP + FLV oraz FLV określono na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania SOLAR-1, analogicznie jak w przypadku krzywej PFS.

#### Rysunek 5.

Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla porównania ALP + FLV vs FLV na podst. badania SOLAR-1

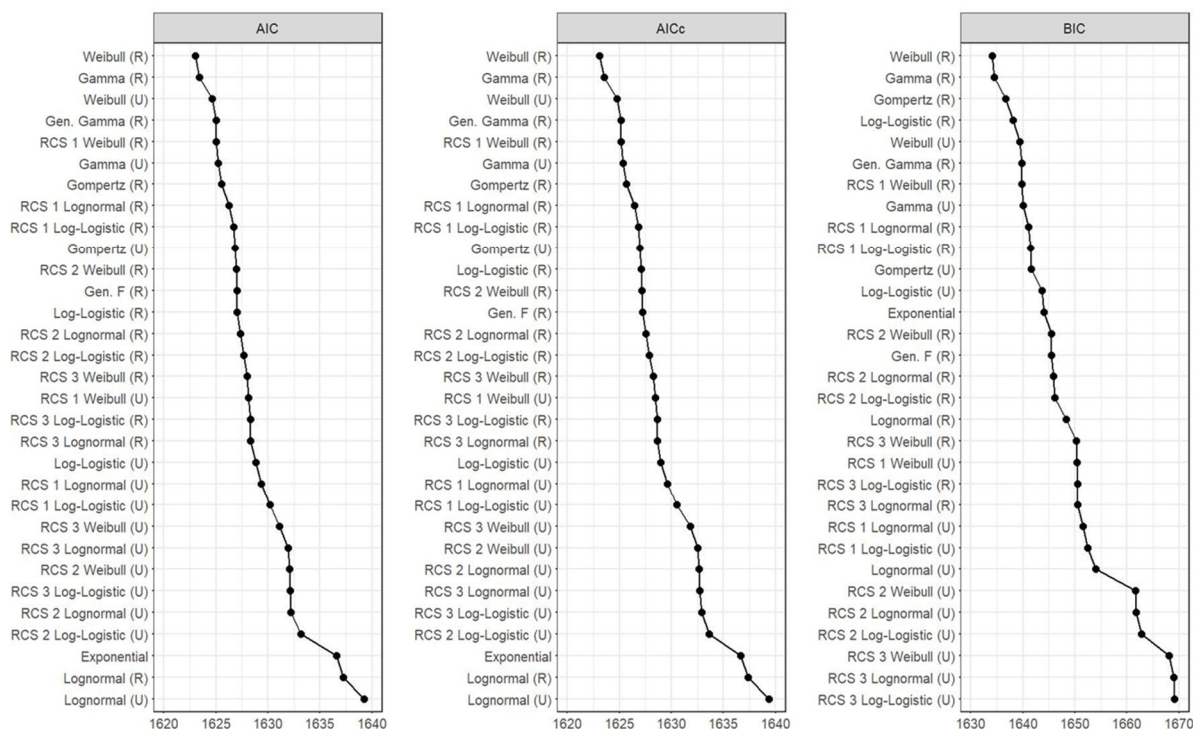


Podobnie jak w przypadku modelowania krzywej PFS, do powyższych krzywych Kaplana-Meiera dopasowano krzywe parametryczne. Statystyki zgodności dopasowania rozważanych rozkładów do krzywej OS zestawiono na rysunku poniżej (Rysunek 6). Na podstawie miary BIC najlepszymi modelami są te oparte na rozkładach:

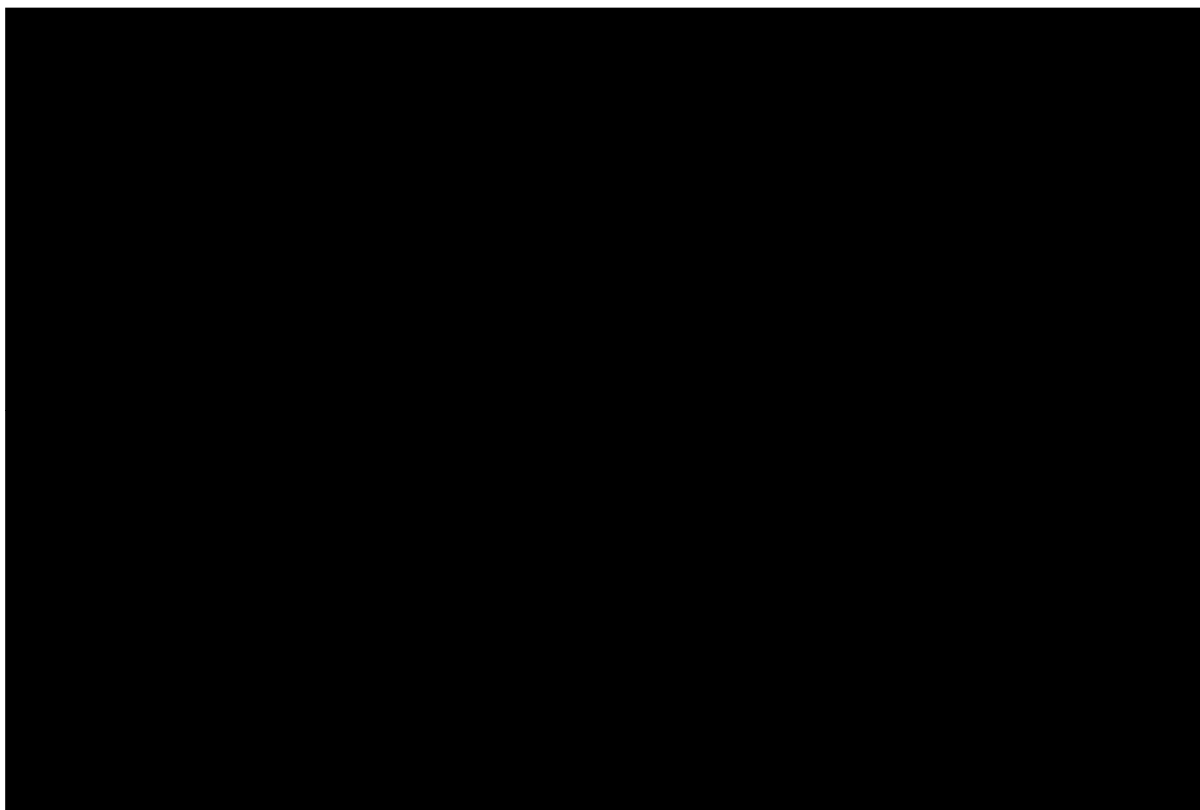
- Weibulla typu „restricted”,
- Gamma typu „restricted”,
- Gompertza typu „restricted”,
- Log-logistycznym typu „restricted” oraz
- Weibulla typu „unrestricted”.

Modele najlepiej dopasowane do krzywych OS według miar AIC i AICc względnie pokrywają się z wyborem opartym na kryterium BIC, z wyjątkiem modeli bazujących na rozkładzie Gompertza oraz log-logistycznym, które zgodnie ze wskaźnikami AIC oraz AICc są zastąpione w pierwszej piątce najlepiej dopasowanych modeli przez rozkład uogólniony gamma typu „restricted” oraz RCS z 1 węzłem wykorzystującą rozkład Weibulla typu „restricted”, które zgodnie z kryterium BIC zajmują odpowiednio 6. i 7. pozycję w rankingu dopasowania do krzywej OS. Rozkłady Weibulla typu „restricted”, gamma typu „restricted” oraz Weibulla typu „unrestricted” należą do pierwszej piątki najlepiej dopasowanych do krzywej w oparciu o wszystkie rozważane statystyki.

**Rysunek 6.**  
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – SOLAR-1



**Rysunek 7.**  
**Parametryczne krzywe OS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1**



Dla krzywych parametrycznych wyznaczonych na podstawie powyższych modeli przeanalizowano ich zgodność z krzywą Kaplana-Meiera w horyzoncie czasowym badania (Rysunek 7), funkcje hazardu, RMST oraz długoterminowe wyniki modelowania. Na podstawie wizualnej i statystycznej dobroci dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze rozkładu Weibulla typu „restricted”.

Nie odnaleziono danych dotyczących OS w długim horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- PIK3CA+ zgodnej z populacją badania SOLAR-1. Zgodnie z danymi zidentyfikowanymi przez autorów oryginalnego modelu przeżycie 5-letnie w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosi ok. 28% oraz 10-letnie przeżycie pacjentek zdiagnozowanych w stadium IV raka piersi wynosi 13%. [REDACTED]

W modelu dostosowywanym do warunków polskich wyboru krzywej do analizy podstawowej dokonano zgodnie z modelem oryginalnym. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono kolejne rozkłady wytypowane w oparciu o zgodność dopasowania modelu do danych surowych. Jako że zgodność dopasowania, różna dla wskaźników BIC i AIC, nie wskazywała jednoznacznie 2 kolejnych rozkładów, w obliczeniach uwzględniono 3 dodatkowe rozkłady:

- rozkład gamma typu „*restricted*” (drugi najlepszy pod względem dopasowania dla AIC i BIC),
- rozkład Weibulla typu „*unrestricted*” (trzeci najlepszy pod względem dopasowania dla AIC),
- rozkład Gompertza typu „*restricted*” (trzeci najlepszy pod względem dopasowania dla BIC).

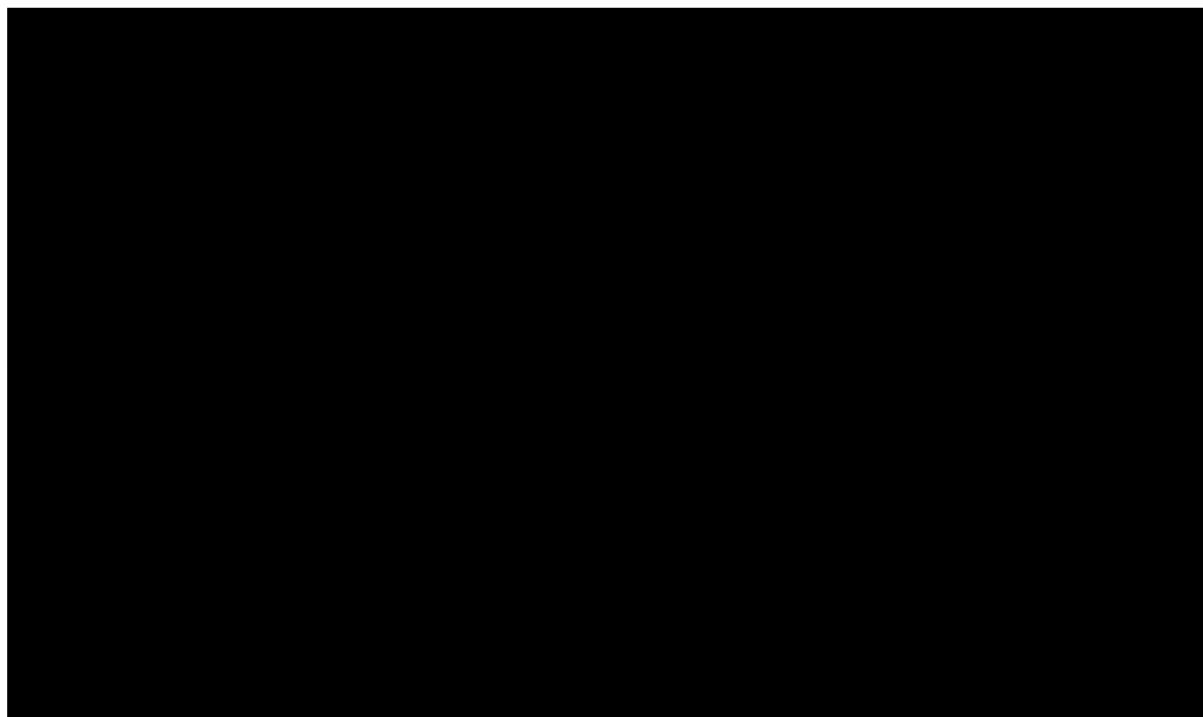
### 3.3.3. Czas trwania leczenia

Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia w kolejnych cyklach modelu zostało oszacowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów dotyczących czasu przerywania leczenia z badania SOLAR-1. Dla krzywych czasu trwania leczenia (TTD) dla terapii ALP + FLV oraz PLC + FLV przeprowadzono osobną analizę dla każdego leku stosowanego w danym schemacie leczenia. Krzywe TTD modelowano osobno dla każdej substancji stosowanej w danym ramieniu badania. TTD zdefiniowano jako czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, w zależności od tego, która z tych sytuacji wystąpiła u pacjenta jako pierwsza. Ponadto przyjęto założenie, że ekstrapolowana krzywa TTD dla danego leku nie może przyjmować w ustalonym punkcie czasowym wyższej wartości niż krzywa PFS odpowiedniego schematu leczenia. Założenie to jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego w tym zakresie.

#### 3.3.3.1. Alpelisyb

Na rysunku poniżej (Rysunek 8) zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla alpelisybu i placebo odpowiednio w obu ramionach.

**Rysunek 8.**  
Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla ALP/PLC na podst. badania SOLAR-1



Ekstrapolację krzywych TTD przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku krzywych PFS i OS:

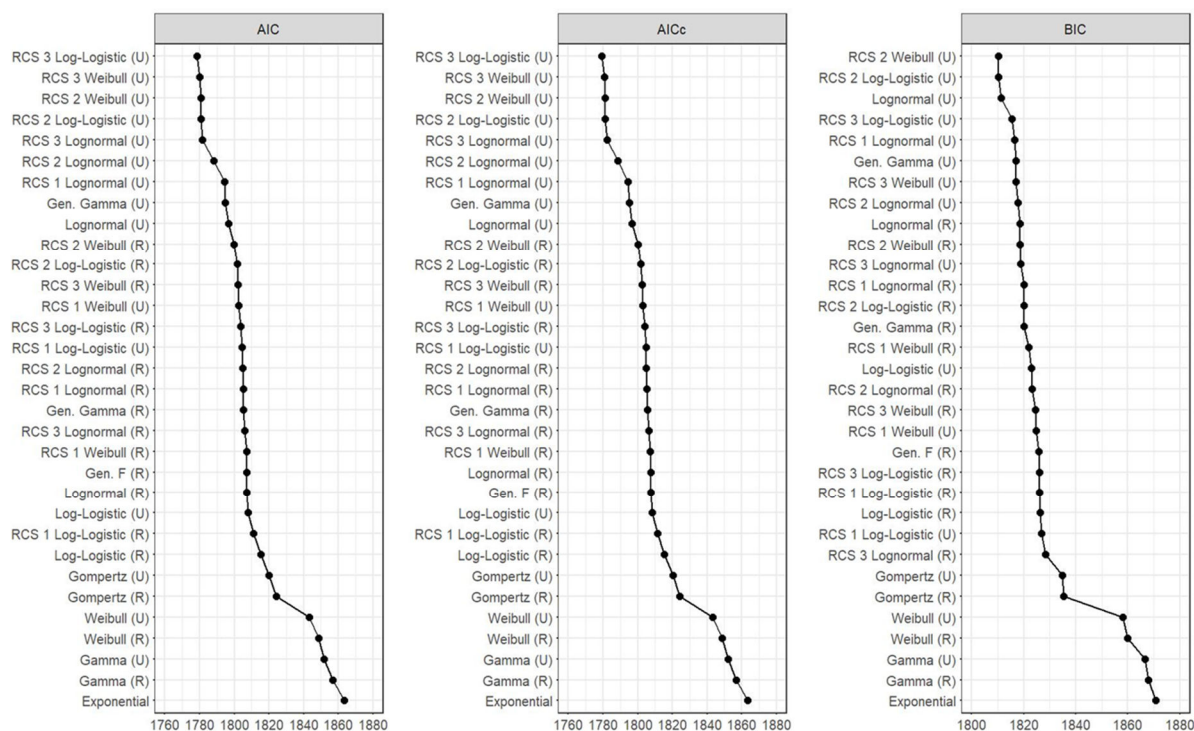
- zweryfikowano założenie proporcjonalności hazardu,
- przeprowadzono parametryzację krzywych z uwzględnieniem następujących modeli: wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego, lognormalnego, Gompertza, uogólnionego gamma, uogólnionego rozkładu F oraz RCS,
- wybrano najlepszą metodę ekstrapolacji na podstawie statystyk dobroci dopasowania (AIC, AICc, BIC), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym.

Najniższe wartości współczynnika BIC otrzymano dla modeli:

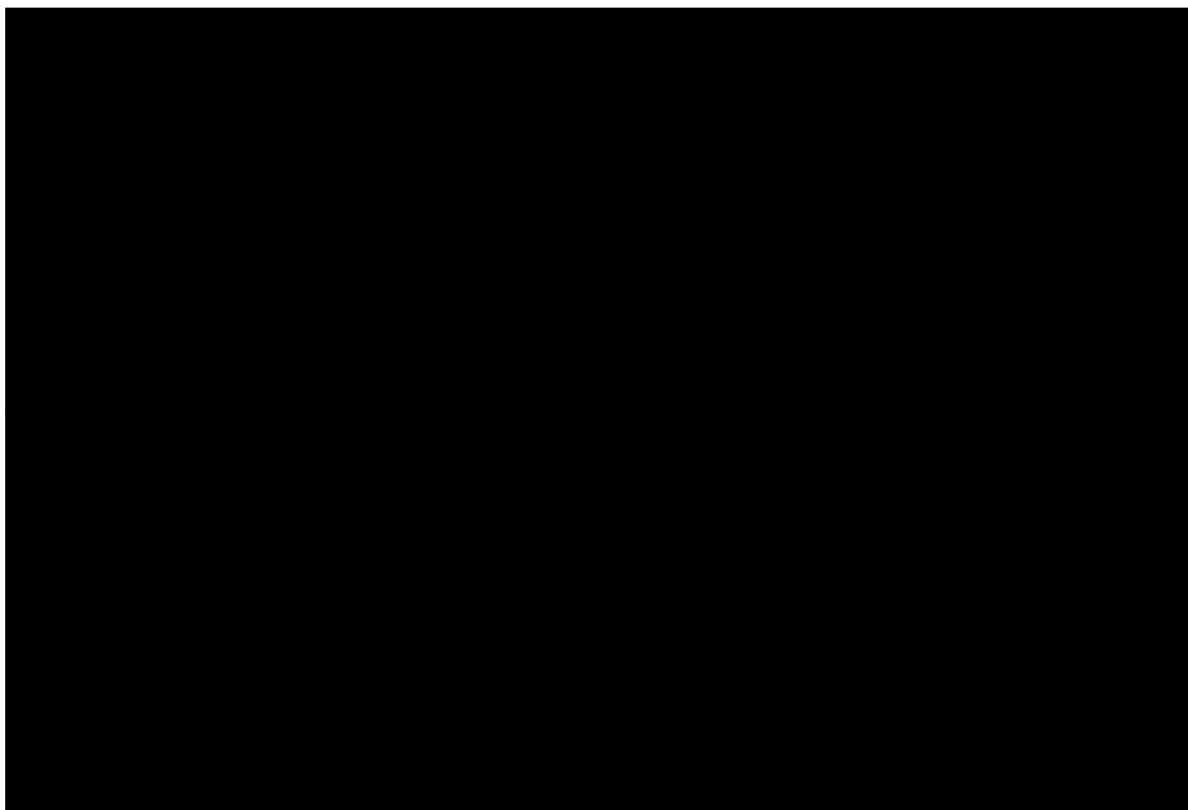
- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „unrestricted”,
- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”,
- lognormalny typu „unrestricted”,
- RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted” oraz
- RCS z 1 węzłem wykorzystujący rozkład lognormalny typu „unrestricted”.

Lista modeli najlepiej dopasowanych do krzywych TTD dla ALP/PLC według miar AIC i AICc zawiera ponadto model RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „unrestricted” oraz model RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład lognormalny typu „unrestricted” (Rysunek 9).

**Rysunek 9.**  
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD dla ALP/PLC – SOLAR-1



**Rysunek 10.**  
**Parametryczne krzywe TTD dla ALP/PLC rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1**



Na podstawie wizualnej i statystycznej zgodności dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej TTD dla ALP/PLC autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze modelu RCS z 2 węzłami wykorzystującego rozkład Weibulla typu „*unrestricted*”. Należy zauważyć, że parametryzacja krzywej TTD dla placebo nie jest finalnie wykorzystywana w modelu.

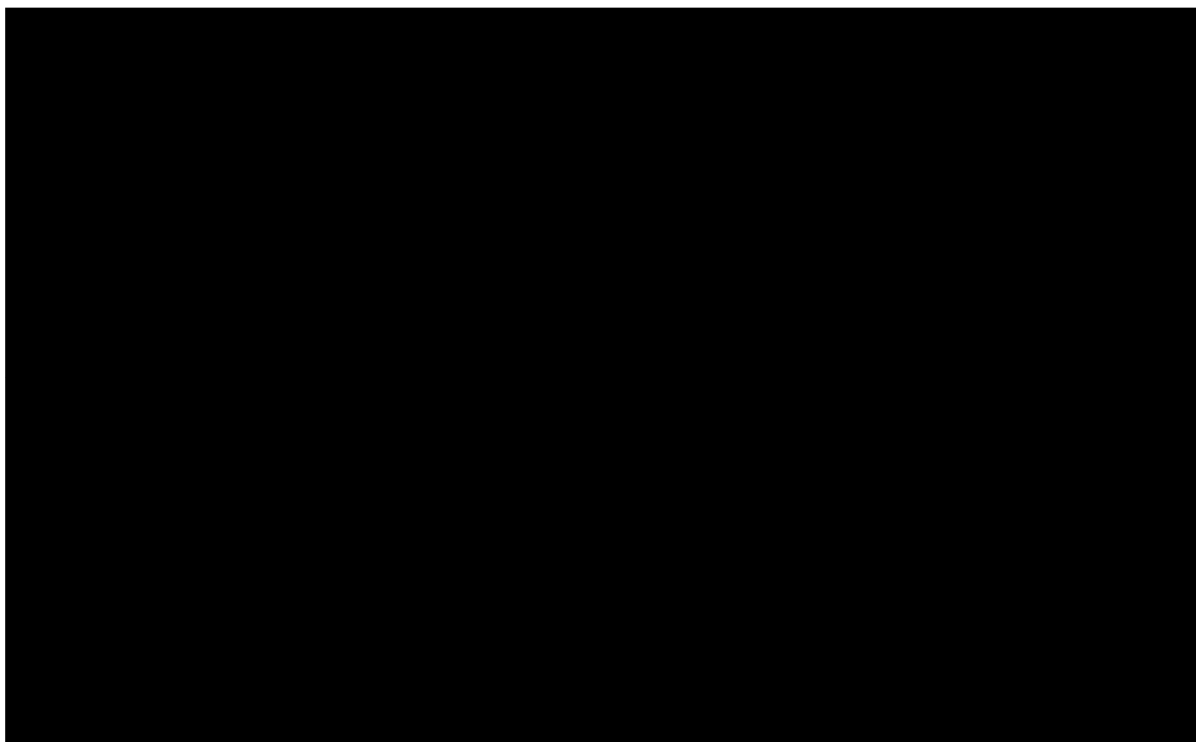
Jako że zgodność dopasowania, różna dla wskaźników BIC i AIC, nie wskazywała jednoznacznie 2 kolejnych rozkładów, w obliczeniach analizy wrażliwości uwzględniono 3 dodatkowe rozkłady:

- RSC z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*”,
- RSC z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „*unrestricted*”,
- RSC z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*”.

### 3.3.3.2. Fulwestrant

Na rysunku poniżej (Rysunek 11) zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla fulwestrantu w ramieniu ALP + FLV oraz PLC + FLV.

**Rysunek 11.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla FLV na podst. badania SOLAR-1**

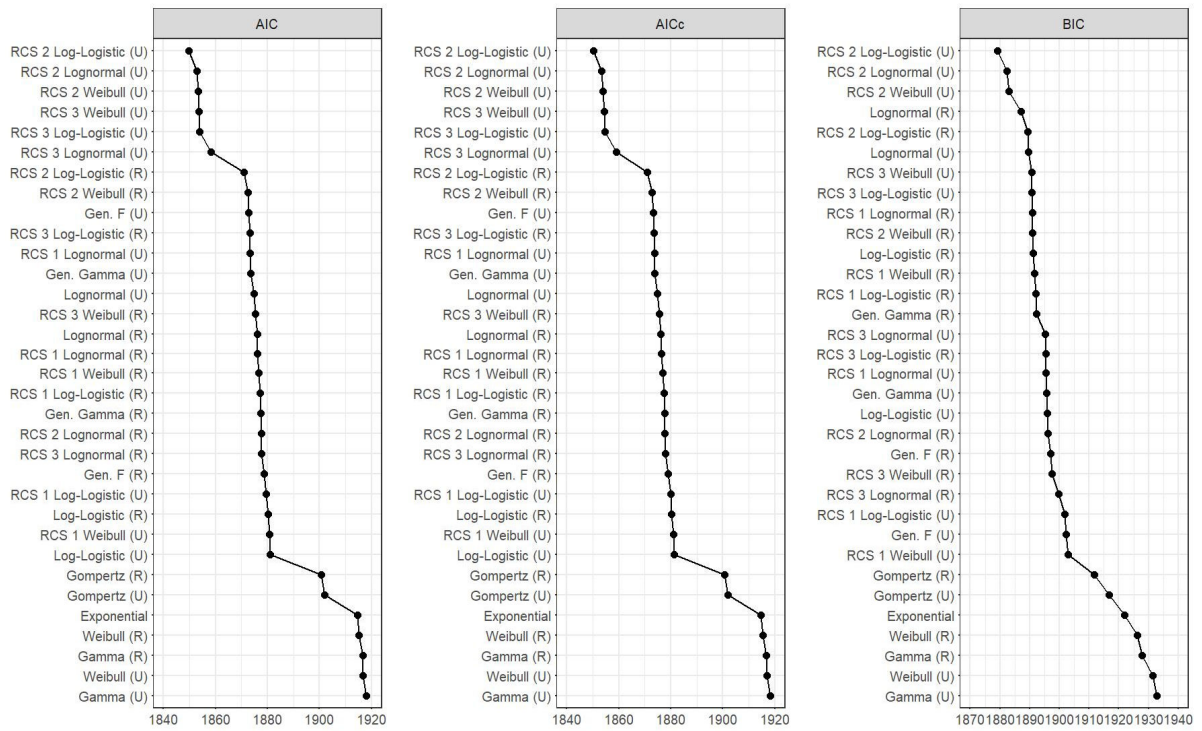


Ekstrapolację krzywych TTD dla FLV przeprowadzono analogicznie, jak w przypadku krzywych TTD dla ALP/PLC, PFS i OS.

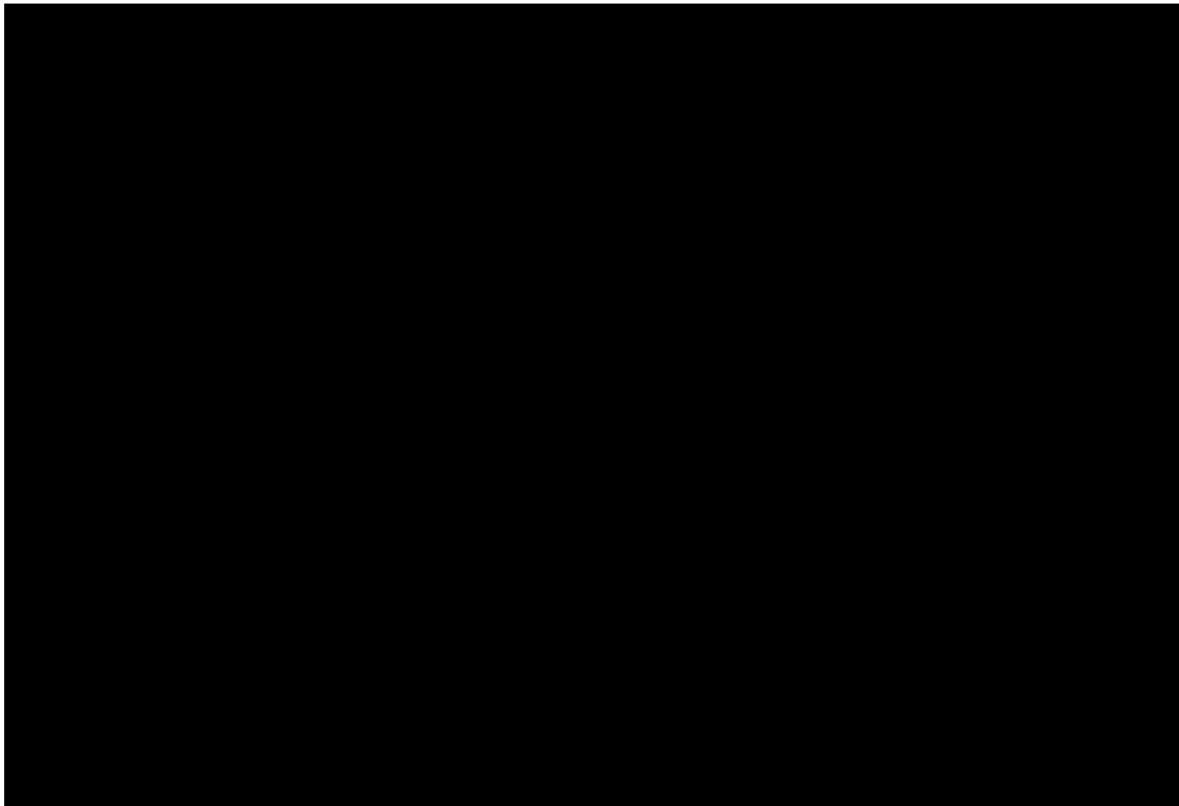
Najniższe wartości współczynnika BIC otrzymano dla modeli:

- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*unrestricted*”,
- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład lognormalny typu „*unrestricted*”,
- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „*unrestricted*”,
- lognormalny typu „*restricted*” oraz
- RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „*restricted*” (Rysunek 12).

**Rysunek 12.**  
**Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD dla FLV – SOLAR-1**



**Rysunek 13.**  
**Parametryczne krzywe TTD dla FLV rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1**





Na podstawie wizualnej i statystycznej dobroci dopasowania wyznaczonej krzywej parametrycznej TTD dla FLV autorzy globalnego modelu zdecydowali o wyborze modelu RCS z 2 węzłami wykorzystującego rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono kolejne 2 rozkłady parametryczne wytypowane w oparciu o zgodność dopasowania modelu do danych:

- RSC z dwoma węzłami wykorzystująca rozkład lognormalny „unrestricted”,
- RSC z dwoma węzłami wykorzystująca rozkład Weibulla „unrestricted”.

### 3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych (AE) co najmniej 3. stopnia występujących u przynajmniej 5% pacjentów dla co najmniej jednej z interwencji analizowanej w badaniu. Zdarzenia niepożądane stopnia 1. i 2. nie zostały uwzględnione w obliczeniach ze względu na fakt, iż w większości przypadków nie są związane ze znaczącym nakładem kosztów lub redukcją jakości życia związanej ze zdrowiem.

Częstości występowania AE w przypadku ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii zaczerpnięto z badania SOLAR-1. W badaniu tym zdarzenia niepożądane występujące ogółem oraz  $\geq 3$  stopnia u  $\geq 15\%$  pacjentów w okresie obserwacji wynoszącym 20 miesięcy raportowano w dwojaki sposób:

- jako hiperglikemię, biegunkę oraz wysypkę oddzielnie stopnia 3 i 4;
- jako zdarzenia związane z hiperglikemią (w tym hiperglikemia), działanie toksyczne na przewód pokarmowy (w tym biegunka) oraz zdarzenie związane z wysypką (w tym wysypka)  $\geq 3$ . stopnia.

W analizie do określenia częstości AE dla ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii przyjęto konserwatywnie drugi sposób raportowania danych. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione częstości zdarzeń niepożądanych (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia dla ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii**

Zdarzenie niepożądane	ALP + FLV	FLV
<b>Hiperglikemia*</b>	37,9%	0,6%
<b>Biegunka**</b>	9,5%	0,6%
<b>Wysypka***</b>	23,7%	0,6%

\* Zdarzenia związane z hiperglikemią (dotyczy: cukrzycy, hiperglikemii, insulinooporności, zespołu metabolicznego i innych)

\*\* Działanie toksyczne na przewód pokarmowy (dotyczy: nudności, wymiotów, biegunki i innych)

\*\*\* Zdarzenie związane z wysypką (dotyczy: wysypki grudkowej, wysypki uogólnionej, wysypki grudkowo-plamistej i innych)

## 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

### 3.5.1. Stany zdrowia i zdarzenia niepożądane

Użyteczności stanów zdrowia w dostosowywanym modelu określono w oparciu o wyniki badania SOLAR-1, w którym jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Dodatkowo uwzględniono spadki jakości życia związane z wiekiem, wykorzystując dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej.

Wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanów zdrowia może zostać ujęty w dwojaki sposób:

- w sposób pośredni poprzez zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia *Bez progresji* pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorami,
- w sposób bezpośredni poprzez przypisanie spadków użyteczności do poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

W modelu dostosowywanym do warunków polskich wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis przeszukania przedstawiono w aneksie A.1.2). W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

#### 3.5.1.1. Badanie SOLAR-1, brytyjskie normy użyteczności

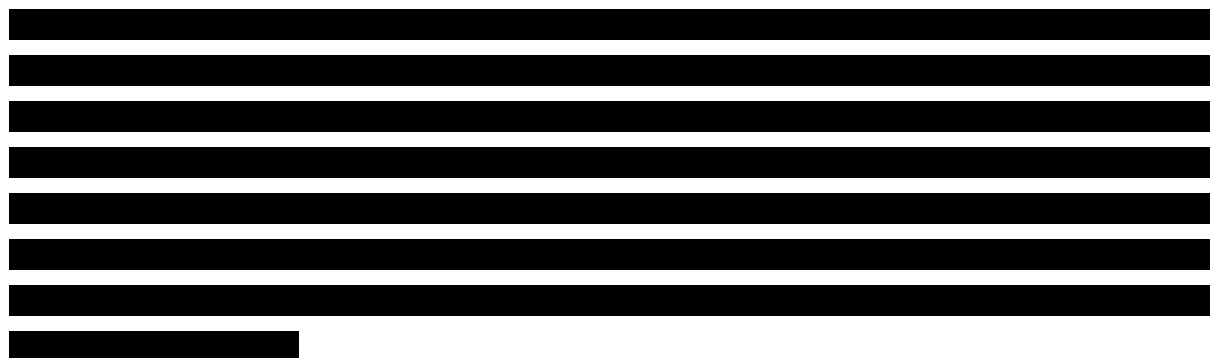
W badaniu SOLAR-1 zbierano dane dotyczące jakości życia (mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-5L) w momencie kwalifikacji do badania oraz co 8 tygodni podczas pierwszych 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni do momentu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub zakończenia leczenia. Ocenę jakości życia gromadzono również po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjent zakończył leczenie i nie uzupełnił kwestionariusza, badacz był zobowiązany do podjęcia wszelkich uzasadnionych starań, aby skontaktować się z pacjentem. Niemniej jednak wystąpiły duże braki danych dotyczących jakości życia ocenianej w skali EQ-5D-5L po wystąpieniu progresji.

Zgodnie z wytycznymi NICE w zakresie zastosowania kwestionariuszy EQ-5D w analizach ekonomicznych, zaleca się wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D-3L, a w przypadku braku wyników dla tej wersji kwestionariusza, mapowanie wyników uzyskanych z wykorzystaniem wersji 5L na wyniki EQ-5D-3L [12]. Ponadto we wspomnianych zaleceniach NICE do mapowania wyników zaleca się algorytm opracowany przez van Houta [13]. W związku z tym w modelu globalnym, na podstawie danych uzyskanych od pojedynczych pacjentów, wartości użyteczności docelowo przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności. W tym celu wykorzystano algorytm mapowania odpowiedzi opracowany przez van Houta [13] oraz kalkulator obliczający wartość użyteczności EQ-5D między wersją 5L a 3L kwestionariusza [14].

W ramach analizy danych wartości użyteczności uzyskanych od pojedynczych pacjentów mającej na celu wyznaczenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia i przeprowadzonej przez autorów dostosowywanego modelu, rozważono 6 różnych modeli regresji z różnymi zestawami uwzględnianych zmiennych. Wszystkie modele regresji uwzględniają stałą regresji (ang. *intercept*) oraz współczynniki dla bazowej użyteczności oraz dla stanu PPS. Ponadto model 2, 4 oraz 6 uwzględniają również spadek użyteczności związany z fazą terminalną (określoną jako 28 dni przed zgonem). Modele 1 oraz 2 uwzględniają jedną dodatkową zmienną dla stanu PFS – w modelach tych zakłada się, że użyteczność zdrowia w stanie PFS nie zależy od stosowania leczenia, co oznacza, że nie wyszczególnia się podstanów PFS w trakcie leczenia i PFS bez leczenia. Kolejno modele 3 i 4 pozwalają na zróżnicowanie użyteczności w stanie PFS względem terapii (tj. dla stanu PFS w trakcie leczenia i PFS bez leczenia), zaś modele 5 i 6 uwzględniają zróżnicowanie użyteczności w stanie PFS i dodatkowo umożliwiają zróżnicowanie stanu PFS w trakcie leczenia względem stosowanej interwencji. Zestawienie modeli regresji przeanalizowanych w trakcie wyznaczania użyteczności na podstawie badania SOLAR-1 przedstawia poniższa tabela (Tabela 3)

**Tabela 3.**  
**Modele regresji wykorzystane do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia na podst. badania SOLAR-1**

Model	Stała regresji	Użyteczność bazowa	PFS	PFS bez leczenia	PFS w trakcie leczenia	PFS w trakcie leczenia ALP + FLV	PFS w trakcie leczenia FLV	PPS	Faza terminalna
1	X	X	REF					X	
2	X	X	REF					X	X
3	X	X		REF	X			X	
4	X	X		REF	X			X	X
5	X	X		REF		X	X	X	
6	X	X		REF		X	X	X	X



Poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu oryginalnym.

**Tabela 4.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podst. SOLAR-1**



SE – błąd standardowy

### 3.5.1.2. Badanie SOLAR-1, polskie normy użyteczności

W trakcie prac nad analizą uzyskano użyteczności wyznaczone na podstawie wyników badania SOLAR-1 wyznaczone z wykorzystaniem polskich norm użyteczności [15]. Analogicznie jak przy wyznaczaniu użyteczności na potrzeby modelu globalnego rozważono 6 różnych modeli regresji (Tabela 3).

**Tabela 5.**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia z uwzględnieniem polskich norm użyteczności na podst. SOLAR-1**



SE – błąd standardowy

### 3.5.1.3. Przegląd systematyczny

W ramach analizy polskiej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) w celu identyfikacji wszystkich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym problemie decyzyjnym. Szczegóły przeszukania opisano w aneksie (rozdz.A.1.2). Finalnie do analizy włączono 7 badań opisanych w 9 publikacjach. W poniższej tabeli przedstawiono ich charakterystykę.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy**

Publikacja	Badana grupa	Kraj	Metody pomiaru	Cel badania
<b>Brown 1998 [16], Brown 2001 [17], Hutton 1996 [18]</b>	Pielęgniarki	USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi.
<b>Launois 1996 [19]</b>	Pielęgniarki	Francja	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w II linii leczenia przerzutowego raka piersi.
<b>Lloyd 2006 [20]</b>	100 osób	Anglia, Walia	SG	Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w przerzutowym raku piersi oraz 6 najczęściej występujących toksyczności. Stany zdrowia wyróżnione przez badaczy w oparciu o przeгляд literatury oraz wywiadów z ekspertami w zakresie uwzględnionego problemu.
<b>Hudgens 2014 [21]</b>	1102 pacjentów	Badanie wieloośrodkowe	EORTC QLQ-C30	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
<b>Hudgens 2016 [22]</b>	788 pacjentów	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	EQ-5D	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
<b>Lambert 2016 [23]</b>	144 pacjentów oraz 56 opiekunów	Kanada	EQ-5D- 5L	Ocena pomiaru wartości użyteczności, utraty wydajności oraz zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi oraz ich opiekunów.
<b>Stellato 2021 [24]</b>	Badanie kliniczne MONALEESA-3		EQ-5D- 5L	Ocena ekonomiczna rybocyklibu w skojarzeniu z FLV w leczeniu HR+ HER2- zaawansowanego raka piersi.

SG - metoda loterii (ang. *standard gamble*)

Badanie Hutton 1996 [18] (którego wyniki przedstawiono również w publikacji Brown 1998 [16] i Brown 2001 [17]) oraz badanie Launois 1996 [19] przeprowadzono w grupie pielęgniarek onkologicznych metodą handlowania czasem. Poniżej przedstawiono dane źródłowe z omawianych badań.

**Tabela 7.**  
**Wartości użyteczności otrzymane w oparciu o opinie pielęgniarek – publikacje Brown 1998 i Lunois 1996**

Stan zdrowia	Brown 1998	Launois 1996
<b>Całkowita / częściowa odpowiedź</b>	0,81	0,81
<b>Stan stabilny</b>	0,65	0,75
<b>Progresja</b>	0,39	0,65

Celem badania Lloyd 2006 [20] było określenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi oraz sześciu najczęstszych działań niepożądanych (stopnia 3 lub 4). Próba badania obejmowała 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii. Zebrane dane analizowano przy użyciu modelu mieszanego z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Jako zmienne w modelu wyróżniono: wiek pacjenta, stany zdrowia (progresja, odpowiedź na leczenie, stan stabilny), działania niepożądane (gorączka neurogeniczna, zapalenie

jamy ustnej, biegunka / wymioty, zmęczenie, syndrom - ręka – stopa, wypadanie włosów). W poniższej tabeli zamieszczono zestaw parametrów wraz z ich wartościami z badania Lloyd 2006.

**Tabela 8.**  
**Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006**

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Stała	0,00887	0,31960
Wiek	0,02390	0,00695
Odpowiedź na leczenie	0,40630	0,05521
Progresja	-1,14770	0,10310
Gorączka neutropeniczna	-0,66030	0,08501
Biegunka i wymioty	-0,46290	0,09929
Zespół ręka-stopa	-0,51840	0,09929
Zapalenie jamy ustnej	-0,66340	0,09929
Zmęczenie	-0,51420	0,09929
Łysienie	-0,50860	0,09929

Poniżej przedstawiono oszacowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w oparciu o powyższe parametry (przy uwzględnieniu wieku odpowiadającemu charakterystyce pacjentek z populacji docelowej, rozdz. 3.1).

**Tabela 9.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – na podst. Lloyd 2006**

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan stabilny	0,820
Częściowa / całkowita odpowiedź	0,872
Progresja	0,591

W badaniu opisanym w publikacji Hudgens 2014 [21] przeanalizowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z badania RCT. Dane zostały zebrane z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30, a następnie przeprowadzone zostało mapowanie uzyskanych wyników na użyteczności zgodne z kwestionariuszem EQ-5D.

**Tabela 10.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014**

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan stabilny	0,697
Odpowiedź	0,782

W publikacji Hudgens 2016 [22] zamieszczono wyniki badania przeprowadzonego wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z przerzutowym rakiem piersi. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki tego badania.

**Tabela 11.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016**

Stan zdrowia	Użyteczność
Stan stabilny	0,671
Odpowiedź	0,755
Progresja	0,614

W publikacji Lambert 2016 [23] zamieszczono wyniki badań przeprowadzone w pięciu kanadyjskich ośrodkach onkologicznych. Do badania włączano kobiety po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2-. W badaniu wzięło udział 144 pacjentów oraz 56 ich opiekunów. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki tego badania.

**Tabela 12.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Lambert 2016**

Stan zdrowia	Użyteczność
Bez progresji - 1 linia	0,73
Progresja - 1 linia	0,62
Bez progresji ≥ 2 linia	0,75
Progresja ≥ 2 linia	0,63

W badaniu raportowanych w abstrakcie Lambert 2016 wartości użyteczności dla stanów zdrowia w 1. linii leczenia są niższe niż dla stanów zdrowia dla co najmniej drugiej linii leczenia, co jest nieintuicyjnym wynikiem. Z uwagi na brak szczegółowych informacji zamieszczonych w abstrakcie Lambert 2016 oraz mało intuicyjne wyniki, nie uwzględniono danych tej publikacji w analizie.

Publikacja Stellato 2021 [24] stanowi analizę ekonomiczną oceniającą efektywność kosztową rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z fulwestrantem w monoterapii. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w Kanadzie. W opracowanym kohortowym modelu Markowa wykorzystano użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w ramach badania klinicznego MONALEESA-3. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania Lloyd 2006 [20]. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie Stellato 2021.

**Tabela 13.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Stellato 2021**

Stan zdrowia / zdarzenie niepożądane		Użyteczność
Stan zdrowia	PFS z włączonym leczeniem (RBC + FLV)	0,826
	PFS z włączonym leczeniem (FLV)	0,829
	PFS bez leczenia	0,820
	PPS	0,782
	Faza terminalna	- 0,128
Zdarzenie niepożądane*	Anemia	- 0,12
	Spadek liczby leukocytów	- 0,15
	Biegunka	- 0,10
	Zmęczenie	- 0,12
	Wzrost poziomu ALT	- 0,12
	Infekcja	- 0,12
	Neutropenia	- 0,15

\* Na podstawie publikacji Lloyd 2006

#### 3.5.1.4. Podsumowanie

Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badania SOLAR-1, jak w modelu oryginalnym, przy zastosowaniu wyników badania przeliczonych zgodnie z polskimi normami użyteczności.

W związku z tym, że w analizie podstawowej wykorzystano użyteczności stanów zdrowia różnicujące analizowane interwencje, spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione w obliczeniach ze względu na odzwierciedlenie tego efektu poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności stanu przed progresją względem stosowanego leczenia – dodatkowe naliczenie spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z ze zdarzeniami niepożądanymi powodowałoby podwójne naliczenie różnic w efektach zdrowotnych.

**Tabela 14.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa (na podst. SOLAR-1 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności)**




W analizie wrażliwošci testowano wartoœci uŹytecznoœci stanów zdrowia przy zastosowaniu alternatywnych Źródeł danych.

W scenariuszu U\_1 wartoœci uŹytecznoœci zgodnie z wartoœciami przyjetyymi w modelu globalnym (Tabela 4).

W scenariuszu U\_2 wartoœci uŹytecznoœci okreœlono na podstawie danych z badania Lloyd 2006 [20], które jest częœto stosowanym Źródłem danych dotyczacych uŹytecznoœci stanów zdrowia w modelach ekonomicznych dotyczacych raka piersi. Dla stanu po wystąpieniu progresji uwzględniono bezpoœrednie dane z badania. W przypadku danych dla stanu przed progresjã w publikacji Źródłowej rozróznione zostały stany zwiãzane z odpowiedziã na leczenie (częœciowa/całkowita odpowiedź oraz stan stabilny). Aby wyznaczyç wartoœć ogólnã przed progresjã z włączonym leczeniem, wartoœci Źródłowe uŹytecznoœci zwaŹono odsetkami pacjentów z odpowiedziã częœciowã/całkowitã oraz chorobã stabilnã na podstawie wyników badania SOLAR-1 (Andre 2019a [25]) dla terapii ALP + FLV oraz FLV. Wartoœć uŹytecznoœci dla stanu przed progresjã oraz bez leczenia przyjeto jako najmniejszã z uŹytecznoœci stanu PFS w czasie trwania terapii.

**Tabela 15.**  
**UŹytecznoœci stanów zdrowia – analiza wrażliwoœci, scenariusz U\_2 (na podst. Lloyd 2006)**


\* Na podstawie badania SOLAR-1, wyznaczone przy uŹyciu polskich norm uŹytecznoœci

Dodatkowo w tym scenariuszu wyznaczono równieŹ spadki uŹytecznoœci zwiãzane z występowaniem zdarzeń niepoŹądanych. Dane te pochodzã z badania Lloyd 2006 (przy uwzględnieniu wieku równego poczãtkowemu wieku w modelu: 63 lata), zaœ czas trwania poszczególnych zdarzeń niepoŹądanych wynosi 1 mieœiã, zgodnie z załoŹeniem przyjetyym przez autorów oryginalnego modelu.

PoniŹej przedstawiono dane dotyczãce częœtoœci występowania zdarzeń niepoŹądanych i spadków uŹytecznoœci z nimi zwiãzanych uwzględnione w analizie.

**Tabela 16.**  
Spadki użytecznošci związane z występowaniem AE – analiza wrażliwošci, scenariusz U-2 oraz U\_3 (na podst. Lloyd 2006)

Zdarzenie niepożądané	Częstość występowania		Spadek użytecznošci
	ALP+ FLV	FLV	
Biegunka	9,5%	0,6%	-0,0786
Hiperglikemia	37,9%	0,6%	-0,0886*
Wysypka	23,7%	0,6%	-0,0894**

Nie uwzględnione w Lloyd 2006, przyjęto taki sam spadek jak dla:

\* zmęczenia

\*\* zespołu ręka-stopa

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwošci (scenariusz U\_2) przeprowadzono obliczenia w oparciu o dane dla stanu „bez progresji” i „progresja” na podstawie publikacji Hudgens 2016 [22], poniewaŹ jest to największe odnalezione badanie przeprowadzone wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z przerzutowym rakiem piersi, gdzie użytecznošci stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Również w tym przypadku użytecznošci w stanie przed wystąpieniem progresji zwaŹono odsetkami związanymi z uzyskaniem odpowiedzi lub pozostaniem w stanie stabilny z badania SOLAR-1.

W scenariuszu tym uwzględniono również spadki użytecznošci związane z występowaniem zdarzeń niepoŹądanych (na podstawie danych z badania Lloyd 2006, Tabela 4).

**Tabela 17.**  
Użytecznošci stanów zdrowia – analiza wrażliwošci, scenariusz U\_3 (na podst. Hudgens 2016)

Zdarzenie niepożądané	Częstość występowania		Spadek użytecznošci
	ALP+ FLV	FLV	
Biegunka	9,5%	0,6%	-0,0786
Hiperglikemia	37,9%	0,6%	-0,0886*
Wysypka	23,7%	0,6%	-0,0894**

\* Na podstawie badania SOLAR-1, wyznaczone przy uŹyciu polskich norm użytecznošci

Podsumowanie wartošci użytecznošci przyjętych w analizie zestawiono w poniŹszej tabeli (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Użytecznošci stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie niepożądané	Częstość występowania		Spadek użytecznošci
	ALP+ FLV	FLV	
Biegunka	9,5%	0,6%	-0,0786
Hiperglikemia	37,9%	0,6%	-0,0886*
Wysypka	23,7%	0,6%	-0,0894**


### 3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem. Spadek użyteczności związany z wiekiem uwzględniono w sposób addytywny dla każdego stanu oraz cyklu modelu jako różnicę między użytecznościami populacji ogólnej w wieku kohorty odpowiedniej do rozpatrywanego cyklu modelu oraz w wieku początkowym modelu.

W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej UK, raportowane w publikacji Ara 2010 [26]. W badaniu Ara 2010 zależność jakości życia od wieku i płci przedstawiono następującą zależnością:

$$EQ-5D = 0,9508566 + 0,212126 * \text{płeć\_męska} - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2$$

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z dwóch publikacji Golicki 2015 [27] oraz Golicki 2017 [28], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 3L i 5L. Zgodnie z metodyką przyjętą w modelu globalnym spadki użyteczności związane z wiekiem obliczono na podstawie publikacji Golicki 2015, w ramach której jakość życia zbadano za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wersji 3L.

Wartości użyteczności raportowanych w publikacji Golicki 2015 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Spadek użyteczności uwzględniony w modelu*
	Mężczyźni	Kobiety	
25-34	0,966	0,958	-
35-44	0,946	0,942	-
45-54	0,916	0,891	-
55-64	0,852	0,870	-
65-74	0,831	0,802	-0,068

Wiek [lata]	Użyteczności		Spadek użyteczności uwzględniony w modelu*
	Mężczyźni	Kobiety	
75 i więcej	0,767	0,712	-0,158

\* Wiek początkowy pacjentów wynosi 63 lata (rozdz.3.1), kobiety stanowią 99,7% populacji docelowej

## 3.6. Dawkowanie

### 3.6.1. Alpelisyb (Piqray®)

Zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [6], dawka Piqray® wynosi 300 mg dziennie (2 tabl. powł. po 150 mg), przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. W przypadku wystąpienia konieczności zmniejszenia dawki, dawka może być zredukowana do 250 mg (1 tabl. 200 mg i 1 tabl. 50 mg) lub 200 mg (1 tabl. 200 mg) dziennie.

Produkt leczniczy Piqray® należy podawać jednocześnie z FLV. Zalecana dawka FLV to 500 mg podawane domięśniowo w 1., 15. i 29. dniu terapii, a następnie raz w miesiącu.

### 3.6.2. Fulwestrant

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [29] zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki. Lek należy podawać domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml.

## 3.7. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty badania mutacji genu PIK3CA
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

### 3.7.1. Koszty leków

#### 3.7.1.1. Alpelisyb

[Redacted Table Content]

#### 3.7.1.2. Fulwestrant

W celu określenia kosztu fulwestrantu przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane dotyczące realnego kosztu FLV są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [30],
- następnie sprawdzono, czy cena jednostkowa określona na podstawie komunikatu DGL nie jest wyższa niż obowiązujący limit finansowania, jeżeli była wyższa, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania.

W opublikowanym w dniu 29.09.2021 r. komunikacie DGL NFZ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [30] odnaleziono dane dla substancji fulwestrant. Najnowsze dostępne dane z przytoczonego komunikatu DGL dotyczą lipca 2021 roku – średni koszt FLV dla tego okresu to 1,48 zł/mg (co oznacza koszt opakowania wielkości 2 ampułki po 250 mg każda w wysokości 738,08 zł). Jednocześnie w styczniu 2021 roku nastąpiła zmiana limitu finansowania dla FLV z 2 835,00 zł na 816,48 zł, w maju 2021 na wykazie leków refundowanych pojawiły się 2 nowe opakowania, zaś w lipcu i wrześniu 2021 kolejnych

7 opakowań zawierających FLV (6 w lipcu, 1 we wrześniu), których cena jest niższa niż aktualny limit finansowania (816,48 zł).

W związku z tym koszt FLV określono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r* [31]. Średni koszt tej substancji czynnej określono na podstawie kosztów jednostkowych dla poszczególnych opakowań zawierających FLV na 1,33 zł/mg (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Koszt FLV na podstawie Obwieszczenia MZ przyjęty w analizie**

Grupa limitowa	Nazwa leku	Dawka, opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Koszt mg
	Faslodex	250 mg/5ml, 2 amp.-strz. a 5 ml + 2 igły z syst.osł.	500	2 700,00 zł	2 835,00 zł	816,48 zł	1,63 zł
	Fulvestrant EVER Pharma	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml	500	518,40 zł	544,32 zł	544,32 zł	1,09 zł
	Fulvestrant Glenmark	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	603,72 zł	633,91 zł	633,91 zł	1,27 zł
	Fulvestrant Mylan	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	518,40 zł	544,32 zł	544,32 zł	1,09 zł
	Fulvestrant Pharmascience	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	614,52 zł	645,25 zł	645,25 zł	1,29 zł
1019.0	Fulvestrant Sandoz	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	621,00 zł	652,05 zł	652,05 zł	1,30 zł
	Fulvestrant Stada	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	507,60 zł	532,98 zł	532,98 zł	1,30 zł
	Fulvestrant SUN	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	518,40 zł	544,32 zł	544,32 zł	1,81 zł
	Fulvestrant Teva	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	777,60 zł	816,48 zł	816,48 zł	1,63 zł
	Fulvestrant Zentiva	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml	500	518,40 zł	544,32 zł	544,32 zł	1,09 zł
	Fulvestrant Accord	250 mg/5 ml, 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły	500	516,24 zł	542,05 zł	542,05 zł	1,08 zł
<b>Średni koszt mg</b>							<b>1,33 zł</b>

### 3.7.2. Koszty podania

Jako że alpelisyb podawany jest w postaci tabletek, założono, że jego podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem, a kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii.

Koszt podania fulwestrantu, który jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii, przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 171/2021/DGL – zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [32]. Przyjęto, że podanie leków w postaci iniekcji będzie rozliczone procedurą: *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*. W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania fulwestrantu.

**Tabela 22.**  
Koszt podania substancji fulwestrant

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	390	1,00 zł	390,00 zł

Po uwzględnieniu schematu dawkowania FLV (docelowo raz na miesiąc) oraz długości cyklu w modelu (28 dni) koszt podania leku na cykl wynosi 359,01 zł (w pierwszym cyklu naliczany podwójnie ze względu na dodatkową dawkę).

### 3.7.3. Koszty badania mutacji genu PIK3CA

Koszt badania mutacji genu PIK3CA został wyznaczony na podstawie średniej wartości następujących badań:

- PIK3CA – detekcja mutacji H1047R stosowana w terapii celowanej nowotworów: jajnika, głowy i szyi, piersi, dróg moczowych, jelita grubego oraz płuca. Badanie z oferty Laboratorium Diagnostyki Molekularnej "Bio-Genetik",
- PIK3CA – badanie mutacji genu PIK3CA (zakres badania obejmuje mutacje zlokalizowane w eksonach 7, 9 i 20 genu PIK3CA). Badanie z oferty Laboratorium Oncogene Diagnostics.

**Tabela 23.**  
Koszt badania mutacji genu PIK3CA

Laboratorium	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia
Laboratorium Diagnostyki Molekularnej "Bio-Genetik" [33]	PIK3CA – detekcja mutacji H1047R stosowana w terapii celowanej nowotworów: jajnika, głowy i szyi, piersi, dróg moczowych, jelita grubego oraz płuca	280,00 zł
Laboratorium Oncogene Diagnostics [34]	PIK3CA – badanie mutacji genu PIK3CA	450,00 zł

Jako że mutacja H1047R zlokalizowana na eksonie 20 stanowi ok. 35% mutacji genu PIK3CA [35], badanie oferowane przez Laboratorium Diagnostyki Molekularnej „Bio-Genetik” wydaje się być niewystarczające do kwalifikacji pacjenta do leczenia z zastosowaniem ALP w ramach PL. Zakres badania proponowanego przez Laboratorium Oncogene Diagnostics obejmuje mutacje eksonów 7, 9 i 20 genu PIK3CA – zakres badania obejmuje zatem ok. 60-70% wszystkich mutacji genu PIK3CA [35]. W obliczeniach przyjęto, że koszt badania mutacji genu PIK3CA wynosi 450,00 zł na podstawie wyceny badania z oferty Laboratorium Oncogene Diagnostic.

W analizie założono, że badanie mutacji genu PIK3CA finansowane będzie przez płatnika publicznego. Koszt związany z przeprowadzeniem diagnostyki pod kątem obecności mutacji genu PIK3CA został naliczony wyłącznie w ramieniu ALP + FLV przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, u których stwierdza się obecność mutacji w genie PIK3CA (tj. 37,5% pacjentów, zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [36]) oraz odsetka niepoprawnych wyników (przyjęto zgodnie z autorami modelu oryginalnego, że odsetek ten jest równy 0). Koszt badania w przeliczeniu na pacjenta z obecnością mutacji PIK3CA (tj. kwalifikującego się do leczenia z zastosowaniem ALP + FLV) oszacowano na 973,33 zł, zgodnie z poniższą formułą:

$$\frac{\text{Średni koszt badania mutacji genu PIK3CA}}{\% \text{ wyników pozytywnych} * (1 + \% \text{ niepoprawnych wyników testu})}$$

### 3.7.4. Koszty monitorowania terapii

Koszt monitorowania terapii alpelisybem w programie lekowym określono na podstawie Zarządzenia Nr 167/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [37]. Zapisy projektu programu lekowego w zakresie monitorowania terapii są względnie zbieżne z zapisami programu lekowego B.9 w zakresie terapii inhibitorami CDK4/6. W związku z tym koszt monitorowania określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocycylibu lub rybocycylibu lub abemacycylbu*. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w analizie koszty monitorowania w programie lekowym.

**Tabela 24.**  
**Koszt monitorowania w programie lekowym**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / miesiąc	Koszt / cykl
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocycylibu lub rybocycylibu lub abemacycylbu	3 218,00	1 zł	3 218,00 zł	268,17 zł	246,69 zł

W analizie założono, że monitorowanie leczenia fulwestranem odbywa się w ramach świadczenia: *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie Zarządzenia Nr 171/2021/DGL Prezesa



NFZ [32]). Przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Koszt monitorowania - chemioterapia**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt / miesiąc	Koszt / cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	1 622,40 zł	135,20 zł	124,37 zł

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia, który równy jest kosztowi wizyty u specjalisty onkologa. Przyjęto, że wizyta u specjalisty będzie odbywała się średnio co miesiąc w ramach świadczenia: *Świadczenie w zakresie onkologii* (na podstawie Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [38]). W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt.

**Tabela 26.**  
**Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu <sup>a</sup>	Koszt świadczenia	Koszt / miesiąc	Koszt / cykl
02.1240.001.02	Świadczenie w zakresie onkologii	44	1,08 zł	47,31 zł	47,31 zł	43,52 zł

\* Wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2021 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie onkologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

### 3.7.5. Koszty kolejnych linii po progresji choroby

Koszty kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem ALP + FLV oraz FLV w monoterapii zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [36]. Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są do końca życia pacjentów. Zestawienie kosztów oszacowanych w ramach wspomnianej analizy przedstawiają poniższe tabele (Tabela 27, Tabela 28).

**Tabela 27.**  
**Miesięczne koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii IA**



\* Obejmuje koszty leków, ich podania i monitorowania terapii

**Tabela 28.**

**Miesięczne koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii TMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-) adiuwantowego**


\* Obejmuje koszty leków, ich podania i monitorowania terapii

Jako że w modelu ekonomicznym nie ma możliwości rozróżnienia kosztów po progresji w zależności od podgrupy pacjentów ze względu na wcześniejsze leczenie (neo-) adiuwantowe, w kolejnym kroku wyznaczono średni koszt terapii stosowanych po progresji ważony odsetkami pacjentów z populacji po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii IA i populacji bez przebytego leczenia (neo-) adiuwantowego/po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii TMX. Odsetek pacjentów bez leczenia (neo-) adiuwantowego w postaci monoterapii IA/po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii TMX określono na 69,3% zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet. Finalne średnie koszty kolejnych linii leczenia dla ALP + FLV i FLV uwzględnione w obliczeniach przedstawia tabela poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**

**Miesięczne koszty po progresji choroby – wartości uwzględnione w analizie**


\* Obejmuje koszty leków, ich podania i monitorowania terapii

### 3.7.6. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.4 w niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- biegunka,
- hiperglikemia,
- wysypka.

#### Biegunka

Koszty leczenia biegunki zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [39]. W wyżej wymienionej publikacji omówiono koszty leczenia czerniaka w Polsce. W związku z tym, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić pomiędzy nowotworami zdecydowano o wykorzystaniu ich w niniejszej analizie. Dane raportowane w publikacji zostały oszacowane dla roku 2012, skorygowano je więc o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego

zdrowia (za lata 2013 – 2020) [40]. W poniższych tabelach zestawiono dane zaczerpnięte z publikacji, przyjęte wskaźniki CPI oraz koszt leczenia biegunki skorygowany o wskaźniki CPI.

**Tabela 30.**  
**Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020**

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>CPI</b>	101,8 %	100,2 %	101,9 %	99,2 %	101,2 %	102,0 %	103,2 %	104,8 %

**Tabela 31.**  
**Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 [39]**

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Skorygowany koszt leczenia
<b>Biegunka</b>	2 860,00 zł	3 292,22 zł

## Hiperglikemia

Koszt leczenia hiperglikemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K37 – *Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczerpniętych ze statystyk JGP za rok 2020 [41]), przyjmując, że wartość jednego punktu wynosi 1 zł.

**Tabela 32.**  
**Koszt leczenia hiperglikemii na podstawie statystyk JGP NFZ**

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
<b>K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi</b>	3 369,11 zł

## Wysypka

W przypadku leczenia wysypki w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Punktową wartość wizyty przyjęto na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [42].

**Tabela 33.**  
**Koszt leczenia wysypki oraz zmniejszonej liczby leukocytów**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu*	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	0,93 zł	41,09 zł

\* Wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2021 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie dermatologii i wenerologii (kod produktu: 02.1200.001.02)

## Podsumowanie

W poniŹszej tabeli zamieszczono koszty leczenia zdarzeŹ niepoŹądanych.

**Tabela 34.**  
**Koszty leczenia zdarzeŹ niepoŹądanych**

Zdarzenie niepoŹądane	Koszt
Biegunka	3 292,22 zł
Hiperglikemia	3 369,11 zł
Wysypka	41,09 zł

### 3.7.7. Koszt opieki terminalnej

W niniejszej analizie przyjęto, Źe w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym horyzoncie czasowym, naliczany będie jednoroowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie Źycia. Założono, Źe okres ten wynosi 2 tygodnie.

Koszt poszczególnych świadczeŹ związanych z opieką hospicyjną oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [43] oraz Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ [44]. Jako Źe koszt jednostkowy zaleŹny jest od trybu przeprowadzanego świadczenia (oddział medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarne lub hospicjum domowe), do oceny kosztów opieki terminalnej niezbędnę było równieŹ okrešlenie częstošci wykonywania poszczególnych typów świadczeŹ. Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym został oszacowany na podstawie danych z umów pomiędy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w roku 2020 [43].

**Tabela 35.**  
**Koszt opieki hospicyjnej**

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartošć punktu waŹona wielkošcią kontraktu	Taryfa
OsobodzieŹ w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,51 zł	6,10
OsobodzieŹ w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,04 zł	1,00

Wartošć jednostkową, sumaryczny koszt świadczeŹ oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej przedstawiono w poniŹszej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Koszt opieki hospicyjnej uwzględniony w analizie**

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,64 zł	6937740	56,2%	14	4 740,94 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,04 zł	5406901	43,8%	14	756,49 zł
<b>Średni koszt</b>				<b>2 995,77 zł</b>	

## 4. Charakterystyka modelu

### 4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model globalny dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie modelu polegało na:
  - modyfikacji założeń (wybór komparatorów, stopy dyskontowe, perspektywa analizy, próg opłacalności),
  - uzupełnieniu danych dla użyteczności stanów zdrowia, kosztów,
  - uzupełnienie arkuszy wynikowych (cena progowa).
- Modelowanie przeprowadzono z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*”.
- W obliczeniach uwzględniono 40-letni horyzont czasowy (który odpowiada horyzontowi dożywności). Długość cyklu w modelu jest równa 4 tygodnie (28 dni). Model składa się z trzech stanów zdrowia zdefiniowanych w oparciu o progresję choroby (stan wolny od progresji, progresja choroby, zgon).
- W obliczeniach uwzględniono dyskontowanie kosztów ze stopą 5% i dyskontowanie efektów zdrowotnych ze stopą 3,5%.
- Efektywności (PFS, OS) porównywanych w analizie interwencji określono w oparciu o surowe dane pacjentów z badania SOLAR-1, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla interwencji i komparatora) dla czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.
- Czas do przerwania leczenia dla ALP + FLV lub FLV w monoterapii określono, analogicznie jak w przypadku efektywności, w oparciu o surowe dane pacjentów z badania SOLAR-1, do których dopasowano krzywe parametryczne (osobno dla ALP i FLV).
- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych z badania SOLAR-1 przedstawionych w analizie klinicznej.
- Użyteczności stanów zdrowia w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto na podstawie danych z badania SOLAR-1 wyznaczonych z uwzględnieniem polskich norm użyteczności.
- W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz łączną perspektywę płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na znikomą partycypację pacjentów w kosztach związanych z leczeniem zaawansowanego raka piersi, wyniki z perspektywy wspólnej dostępne są w aneksie (rozdz. A.3) oraz pliku obliczeniowym analizy.
- Koszty jednostkowe określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty badania mutacji genu PIK3CA, koszty monitorowania leczenia, koszty ponoszone po progresji choroby, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na cykl.

## 4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy**

Moduł	Charakterystyka
<b>Overview</b>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów. W obrębie modułu wyróżniono arkusze: <i>Background</i> , <i>About Model</i> i <i>User Guide</i>
<b>Model Setup</b>	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o technicznych modelu (arkusz <i>Model Settings</i>),</li> <li>o wybór komparatorów w modelu (arkusz <i>Comparators</i>).</li> </ul>
<b>Regimens</b>	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o dotyczących dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie i czasu trwania terapii po progresji choroby (arkusz <i>Dose</i>),</li> <li>o prawdopodobieństwa przerwania terapii (arkusz <i>Discontinuation</i>).</li> </ul>
<b>Survival</b>	Zestawienia danych dotyczących przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> <li>o model nieparametryczny (arkusz <i>Nonparametric</i>),</li> <li>o modele parametryczne (arkusz <i>Parametric</i>),</li> <li>o tablice trwania życia dla populacji ogólnej (arkusz <i>Life Table</i>).</li> </ul>
<b>Efficacy</b>	Podsumowanie danych dotyczących przeżycia wybranych do przeprowadzenia obliczeń: <ul style="list-style-type: none"> <li>o dane dla przeżycia wolnego od progresji,</li> <li>o dane dla przeżycia całkowitego.</li> </ul>
<b>Adverse Events</b>	Moduł umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>o częstość występowania zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Incidence</i>),</li> <li>o czas trwania zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Duration</i>).</li> </ul>
<b>Costs</b>	Moduł zawierający dane kosztowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>o koszty leków, w tym koszty związane z leczeniem po wystąpieniu progresji (arkusz <i>Drug</i>),</li> <li>o koszty monitorowania terapii (arkusz <i>Follow-Up</i>),</li> <li>o koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>Adverse Events</i>),</li> <li>o koszty opieki terminalnej (arkusz <i>Terminal</i>)</li> <li>o koszty badania mutacji genu PIK3CA (arkusz <i>Other</i>).</li> </ul>
<b>Utilities</b>	Moduł zawierający dane dotyczące wartości użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>o stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (arkusz <i>State</i>),</li> <li>o model związku użyteczności stanu zdrowia z wiekiem (arkusz <i>General Pop.</i>),</li> <li>o spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych (arkusz <i>AE Disutility</i>).</li> </ul>

Moduł	Charakterystyka
<b>Results</b>	<p>Wyniki deterministyczne analizy zebrane w sposób tabelaryczny (arkusz <i>Tabular</i>) i graficzny (arkusz <i>Figures</i>).                      Moduł zawiera dodatkowe dwie części:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <i>DSA (Scenario_Inputus)</i> pozwalający na wygenerowanie wyników jednokierunkowych analiz wrażliwości z podziałem na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ analizę scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości (arkusz <i>Scenario Inputs</i>),</li> <li>○ wyniki zdefiniowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (arkusz <i>Scenario Results</i>);</li> </ul> </li> <li>b. <i>PSA (Probabilistic Sensitivity Analysis)</i> pozwalający na wygenerowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z podziałem na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dane wejściowe (arkusz <i>PSA Inputs</i>),</li> <li>○ dane wejściowe w zakresie przeżycia (arkusz <i>Bootstrap Inputs</i>),</li> <li>○ wyniki w postaci tabelarycznej (arkusz <i>Results Table</i>),</li> <li>○ wyniki w postaci graficznej (arkusz <i>Results Figure</i>).</li> </ul> </li> </ol>



## 5. Wyniki

### 5.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 5.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 5.3. Analiza PSA

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

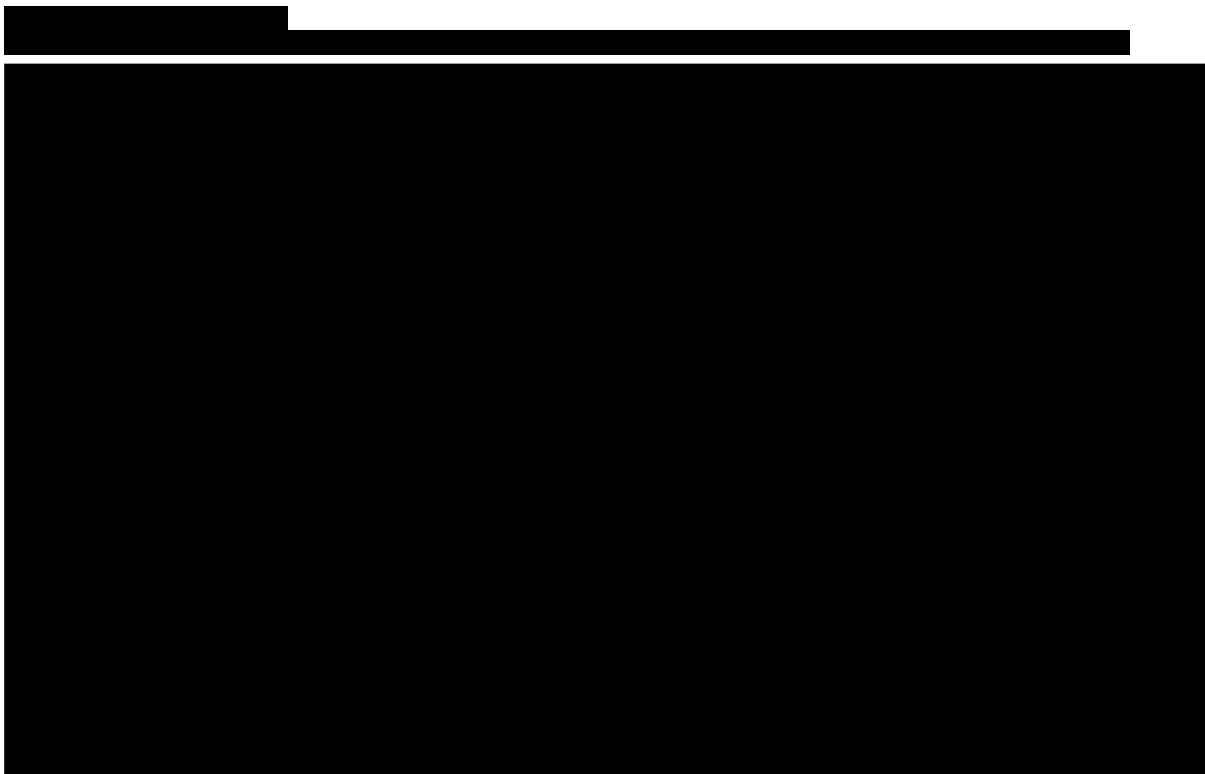
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej zestawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

**Tabela 45.**  
**Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Zakładka	Uzasadnienie
HOR	Horyzont czasowy (40 lat)	10 lat	Setup_Settings	Rozdz. 2.6
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Setup_Settings	Rozdz. 2.9
PFS_1	Ekstrapolacja krzywej PFS (RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład lognormalny typu „unrestricted”)	RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”	Efficacy_PFS	Rozdz. 3.3.1
PFS_2		RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „unrestricted”		
OS_1	Ekstrapolacja krzywej OS (rozkład Weibulla typu „restricted”)	Rozkład gamma typu „restricted”	Efficacy_PPS_OS (przy wyborze ekstrapolacji krzywej OS)	Rozdz. 3.3.2
OS_2		Rozkład Weibulla typu „unrestricted”		
OS_3		Rozkład Gompertza typu „restricted”		
TTD_ALP_1	Ekstrapolacja krzywej TTD dla ALP (model RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „unrestricted”)	RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”	Regimens_Disc	Rozdz. 3.3.3.1
TTD_ALP_2		RCS z 3 węzłami wykorzystujący rozkład Weibulla typu „unrestricted”		
TTD_ALP_3		RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”		
TTD_FLV_1	Ekstrapolacja krzywej TTD dla FLV (model RCS z 2 węzłami wykorzystujący rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”)	RCS z 2 węzłami wykorzystująca rozkład lognormalny „unrestricted”	Regimens_Disc	Rozdz. 3.3.3.2
TTD_FLV_2		RCS z 2 węzłami wykorzystująca rozkład Weibulla „unrestricted”		
U_1	Użyteczności stanów zdrowia (SOLAR-1, normy polskie)	SOLAR-1, normy brytyjskie	Utilities_State	Rozdz. 3.5.1.4
U_2		Na podstawie Lloyd 2006		
U_3		Na podstawie Hudgens 2016 (stany zdrowia) i Lloyd 2006 (zdarzenia niepożądane)		
C_PIK3CA	Koszty badania mutacji genu PIK3CA (450,00 zł)	0 zł	Cost_Other	Rozdz. 3.7.3
C_1	Koszty kolejnych linii po progresji choroby	50% wartości podstawowej	Cost_Drug	Rozdz. 3.7.5
C_2		200% wartości podstawowej		

## 6.2. Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów dostępne są możliwe do wygenerowania w pliku obliczeniowym analizy.





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

### 6.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwošci

[Redacted content]



## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu umożliwiających porównanie wyników z wynikami niniejszej analizy.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

## 8. Podsumowanie i wnioski

### Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

### Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### ***Perspektywa NFZ + pacjent***

Wyniki z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki różnią się nieznacznie od wyników z perspektywy NFZ. Wnioskowanie z obu perspektyw jest tożsame.

### **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

Alpelisyb jest pierwszą terapią celowaną ukierunkowaną na mutację PIK3CA. Aktualnie pacjenci z populacji docelowej mają dostęp do leczenia finansowanego w ramach NFZ, jednak żadna z finansowanych terapii nie pozwala na ukierunkowanie terapii na konkretną mutację genową występującą w analizowanej populacji docelowej. Finansowanie alpelisybu przyczyni się do poszerzenia wachlarza efektywnych interwencji stosowanych u pacjentów z rakiem piersi.

## 9. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu, które wynikają np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Analizę przeprowadzono w oparciu o badania uwzględnione w ramach analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja. W celu zmniejszenia wpływu niepewności ekstrapolacji przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości przy uwzględnieniu różnych założeń dotyczących ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania SOLAR-1.
- W analizie uwzględniono koszty ponoszone po niepowodzeniu interwencji/komparatora. Ze względu na konstrukcję modelu uwzględnienie terapii po progresji choroby wpływa wyłącznie na ponoszone koszty (leki, podanie, monitorowanie), nie ma natomiast znaczenia dla parametrów dotyczących skuteczności i tym samym nie przekłada się na wyniki w zakresie LY oraz QALY. W celu określenia kosztów terapii stosowanych po progresji choroby zaczerpnięto dane z przeprowadzonej równoległej analizy wpływu na budżet. Dane dotyczące kosztów kolejnych linii leczenia uwzględniają opinie ekspertów klinicznych w zakresie udziałów leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (opis przedstawiono w analizie wpływu na budżet [36]). W analizie koszty po progresji naliczono od momentu wystąpienia progresji do końca życia, zgodnie z modelem oryginalnym.

## 10. Dyskusja

Celem analizy była ocena opłacalności Piqray® (alpelisyb, ALP) stosowanego w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Głównym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy jest podejście do modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o dane surowe pacjentów z badania SOLAR-1 – randomizowanego badania klinicznego, w którym porównano stosowanie alpelisybu skojarzonego z fulwestranem z monoterapią fulwestranem u pacjentów z populacji docelowej. Zastosowano standardowe podejście polegające na dopasowaniu krzywych parametrycznych, a następnie wyborze krzywej cechującej się jak najlepszą jakością dopasowania mierzoną parametrami statystycznymi oraz ocenie wiarygodności klinicznej. W przeprowadzonej analizie przeżycia uwzględniono mnogość opcji modelowania służących do ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania klinicznego. Dojrzałość danych w badaniu rejestracyjnym (maksymalny okres obserwacji w badaniu wynosił około 4,5 roku) pozwoliła na uwzględnienie trwałego zróżnicowania efektywności analizowanych interwencji. Szeroka analiza wrażliwości pozwoliła na zniwelowanie niepewności ekstrapolacji danych. Postępowanie takie pozwoliło na uzyskanie wiarygodnych wyników modelowania w dożywotnym horyzoncie analizy.

Wśród kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym z wykorzystaniem IA, terapia ALP + FLV cechuje się wysoką skutecznością w porównaniu z FLV stosowanym w monoterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

Alpelisyb jest pierwszą terapią celowaną ukierunkowaną na mutację PIK3CA. Aktualnie pacjenci z populacji docelowej mają dostęp do leczenia finansowanego w ramach NFZ, jednak żadna z finansowanych terapii nie pozwala na ukierunkowanie terapii na konkretną mutację genową występującą w analizowanej populacji docelowej. O innowacyjności leku świadczy fakt, że jako jeden z 11 leków został wskazany jako kandydat do finansowania w ramach wykazu technologii innowacyjnych [45]. Finansowanie alpelisybu przyczyni się do poszerzenia wachlarza efektywnych interwencji stosowanych u pacjentów z rakiem piersi.

## 11. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50). Projekt programu lekowego (uzgodniony).
4. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE00BECF68732CE608634> (21.4.2021).
6. Charakterystyka produktu leczniczego - Piqray (alpelisyb). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf) (21.1.2021).
7. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (12.3.2021).
8. (2020) Piqray. Assessment report. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piqray-epar-public-assessment-report_en.pdf) (19.4.2021).
9. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Warszawa Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2018.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf) (11.10.2021).
10. Tablica trwania życia w 2020 roku. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> (11.10.2021).
11. (2020) Cost-Effectiveness of Alpelisyb in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women with PIK3CA Mutant, HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Which Progressed After Prior Treatment with an Aromatase Inhibitor. Policy Analysis Inc. (PAI).
12. Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019). NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l> (4.3.2021).
13. Hout B van, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health* 15(5):708–715.
14. Crosswalk Index Value Calculator – EQ-5D. Dostęp: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/> (4.3.2021).
15. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
16. Brown RE, Hutton J. (1998) Cost-utility model comparing docetaxel and paclitaxel in advanced breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 9(10):899–907.
17. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
18. Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. (1996) A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 9 Suppl 2:8–22.
19. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.

20. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
21. Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2014) Comparison of Methods to Estimate Health State Utilities in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Value Health* 17(7):A557.
22. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2016) Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health* 19(3):A157.
23. Lambert-Oby V, Gouault Laliberté A, Castonguay A, Zanotti G, Banerjee R, Mates M, Lemieux J, Chabot P, Prady C, Couture F, Lachaine J. (2016) A Real-World Outcome Research Study On Quality of Life, Work Productivity And Healthcare Resource Utilization In Metastatic Breast Cancer For Patients And Caregivers. *Value in Health* 19(7):A616.
24. Stellato D, Thabane ME, Park J, Chandiwana D, Delea TE. (2021) Cost Effectiveness of Ribociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Have Received No or Only One Prior Line of Endocrine Therapy: A Canadian Healthcare Perspective. *Pharmacoeconomics* 39(9):1045–1058.
25. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(20):1929–1940.
26. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* 13(5):509–518.
27. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 125(1–2):18–26.
28. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *aoms* 1:191–200.
29. Faslodex 250 mg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx\\_138033\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx_138033_pl.pdf) (21.4.2021).
30. (2021) Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8062.html> (29.9.2021).
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (22.10.2021).
32. Zarządzenie Nr 171/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1712021dgl,7428.html> (20.10.2021).
33. Koszty testu PIK3CA - Bio-Genetik. Dostęp: <https://biogenetik.pl/pl/p/PIK3CA-rak-jajnika%2C-glowy-i-szyi%2C-piersi%2C-drog-moczowych%2C-jelita-grubego%2C-pluca-/83>.
34. Koszty testu PIK3CA - Oncogene Diagnostics. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/pik3ca-badanie-mutacji-genu-pik3ca/>.
35. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, Sanfeliu E, Schettini F, Conte B, Brasó-Maristany F, Rodríguez A, Martínez D, Galván P, Rodríguez AB, Martínez A, i in. (2020) Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res* 22(1):45.
36. [REDACTED]
37. Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1672021dgl,7424.html> (20.10.2021).
38. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ - w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (12.3.2021).
39. Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
40. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/?pdf=1>.
41. Statystyka JGP - NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (19.7.2021).



42. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (19.7.2021).
43. NFZ-Informator o umowach. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach> (21.4.2021).
44. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (21.4.2021).
45. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 roku. AOTMiT Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-26-BP.425.1.2021-Wykaz-TLI.pdf>.

## 12. Spis elementów

### Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej.....	21
Tabela 2.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ . stopnia dla ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii.....	33
Tabela 3.	Modele regresji wykorzystane do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia na podst. badania SOLAR-1 .....	35
Tabela 4.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – model oryginalny na podst. SOLAR-1 .....	36
Tabela 5.	Wartości użyteczności stanów zdrowia z uwzględnieniem polskich norm użyteczności na podst. SOLAR-1 .....	36
Tabela 6.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy .....	37
Tabela 7.	Wartości użyteczności otrzymane w oparciu opinii pielęgniarek – publikacje Brown 1998 i Lunois 1996.....	37
Tabela 8.	Parametry i ich wartości służące obliczaniu użyteczności stanów zdrowia – Lloyd 2006.....	38
Tabela 9.	Użyteczności stanów zdrowia – na podst. Lloyd 2006 .....	38
Tabela 10.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014 .....	38
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016.....	39
Tabela 12.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Lambert 2016 .....	39
Tabela 13.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Stellato 2021 .....	40
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa (na podst. SOLAR-1 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności).....	40
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_2 (na podst. Lloyd 2006).....	41
Tabela 16.	Spadki użyteczności związane z występowaniem AE – analiza wrażliwości, scenariusz U-2 oraz U_3 (na podst. Lloyd 2006).....	42
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_3 (na podst. Hudgens 2016).....	42
Tabela 18.	Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie.....	42
Tabela 19.	Polski zestaw norm EQ-5D-3L – dostosowanie do wieku .....	43
██████████	██████████ .....	45
Tabela 21.	Koszt FLV na podstawie Obwieszczenia MZ przyjęty w analizie.....	46
Tabela 22.	Koszt podania substancji fulwestrant.....	47
Tabela 23.	Koszt badania mutacji genu PIK3CA.....	47
Tabela 24.	Koszt monitorowania w programie lekowym.....	48
Tabela 25.	Koszt monitorowania - chemioterapia .....	49
Tabela 26.	Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia .....	49
Tabela 27.	Miesięczne koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii IA .....	49
Tabela 28.	Miesięczne koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii TMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-) adiuwantowego .....	50
Tabela 29.	Miesięczne koszty po progresji choroby – wartości uwzględnione w analizie .....	50
Tabela 30.	Wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych dotyczących zdrowia w latach 2013 – 2020 .....	51
Tabela 31.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 [39].....	51
Tabela 32.	Koszt leczenia hiperglikemii na podstawie statystyk JGP NFZ.....	51
Tabela 33.	Koszt leczenia wysypki oraz zmniejszonej liczby leukocytów.....	51
Tabela 34.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	52

Tabela 35.	Koszt opieki hospicyjnej .....	52
Tabela 36.	Koszt opieki hospicyjnej uwzględniony w analizie .....	53
Tabela 37.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	55
█	.....	57
█	.....	58
█	.....	59
█	.....	60
█	.....	62
█	.....	64
█	.....	66
Tabela █.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	68
█	.....	69
█	.....	70
Tabela 48.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	85
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE .....	88
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	89
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed.....	90
█	.....	91
█	.....	92

## Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat modelowania z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu .....	14
Rysunek 2.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla porównania ALP + FLV vs FLV na podst. badania SOLAR-1.....	23
Rysunek 3.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS – SOLAR-1.....	24
Rysunek 4.	Parametryczne krzywe PFS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1 .....	24
Rysunek 5.	Krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla porównania ALP + FLV vs FLV na podst. badania SOLAR-1.....	25
Rysunek 6.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – SOLAR-1.....	26
Rysunek 7.	Parametryczne krzywe OS rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1 .....	27
Rysunek 8.	Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla ALP/PLC na podst. badania SOLAR-1.....	28
Rysunek 9.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD dla ALP/PLC – SOLAR-1 .....	29
Rysunek 10.	Parametryczne krzywe TTD dla ALP/PLC rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1.....	30
Rysunek 11.	Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla FLV na podst. badania SOLAR-1 .....	31
Rysunek 12.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD dla FLV – SOLAR-1 .....	32
Rysunek 13.	Parametryczne krzywe TTD dla FLV rozważane w modelu – prezentacja graficzna – SOLAR-1.....	32

Rysunek 14. Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla alpelisybu.....	89
Rysunek 15. Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	91

## 13. Zgodnošć z minimalnymi wymaganiami

Tabela 48.

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej okrešonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku**

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszà być aktualne na dzieñ złozenia wniosku, co najmniej w zakresie skutecznošci, bezpieczeŃstwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
2. analizę podstawowà	Rozdz. 5
3. analizę wrażliwošci	Rozdz. 6
4. przeglàd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowaŃ kosztów i wyników zdrowotnych wynikajàcych z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakošć, wynikajàcego z zastàpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowanà technologię	Rozdz. 5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikajàcego z zastàpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowanà technologię – w przypadku braku moŹliwošci 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 moŹliwošci wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokošci progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz.5
5. zestawienia tabelaryczne wartošci, na podstawie których dokonano oszacowaŃ (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowaŃ (...)	Rozdz. 4.1
7. dokument elektroniczny, umoŹliwiajàcy powtórzenie wszystkich oszacowaŃ i ka kulacji (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku wykazania terapeutycznej równorzèdnošci wyników zdrowotnych pomiędzy technologię wnioskowanà a technologię opcjonalnà dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
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

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 5
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii 2. oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych 3. kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2
	Okoliczności nie zachodzą
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 1.1
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. A.3
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz.A.1

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszȳ zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególowoœci umoŹliwiajȳcego jednoznacznȳ identyfikacjȳ kaŹdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych Źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególowoœci aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczĄcych rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny bazy PubMed ( w tym Medline).

Przeszukanie bazy danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 01.10.2021 roku za pomocĄ odpowiedniej strategii. Zaimplementowana strategia zawierała słowa kluczowe okrešlające typ publikacji oraz rozważaną interwencję. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	3
#2	Piqray OR alpelisyb	256
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 683 401
<b>Data przeszukania: 01.10.2021</b>		

W wyniku przeszukania bazy informacji medycznej dla interwencji alpelisyb odnaleziono 3 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty nie zakwalifikowano żadnej publikacji.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczĄcych rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystań strategię przeszukania raz liczbę odnalezionych rekordów zaprezentowano w tabeli poniżej.

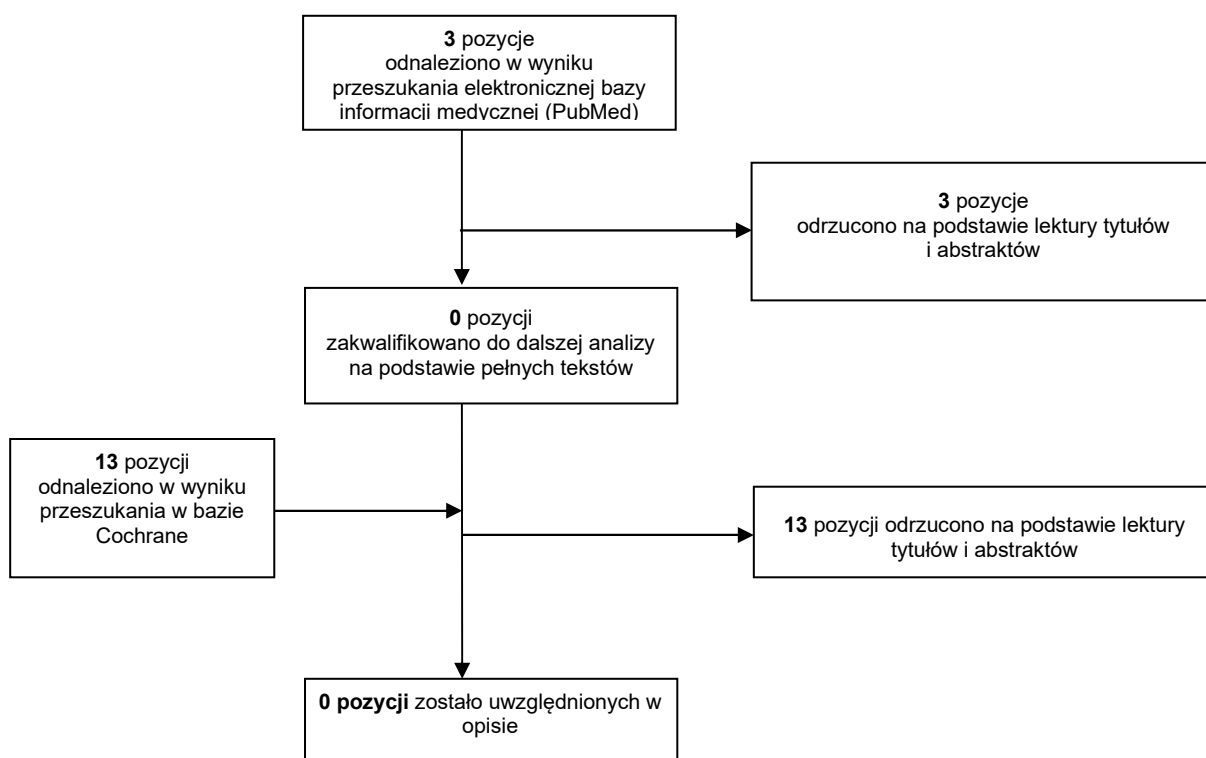


**Tabela 50.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	(#3 AND (#1 OR #2))	13
#3	Piqray OR alpelisyb	88
#2	model	102 732
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	65 965
<b>Data przeszukania: 01.10.2021</b>		

W bazie Cochrane zostało odnalezionych 13 pozycji, żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie. Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 14.

**Rysunek 14.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla alpelisybu**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów chorych z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PudMed (w tym Medline). Przeszukanie

przeprowadzono w dniu 01.10.2021 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania oraz liczba trafieŃ odnalezionych dla poszczególnych zapytaŃ przedstawiono w poniŝszej tabeli.

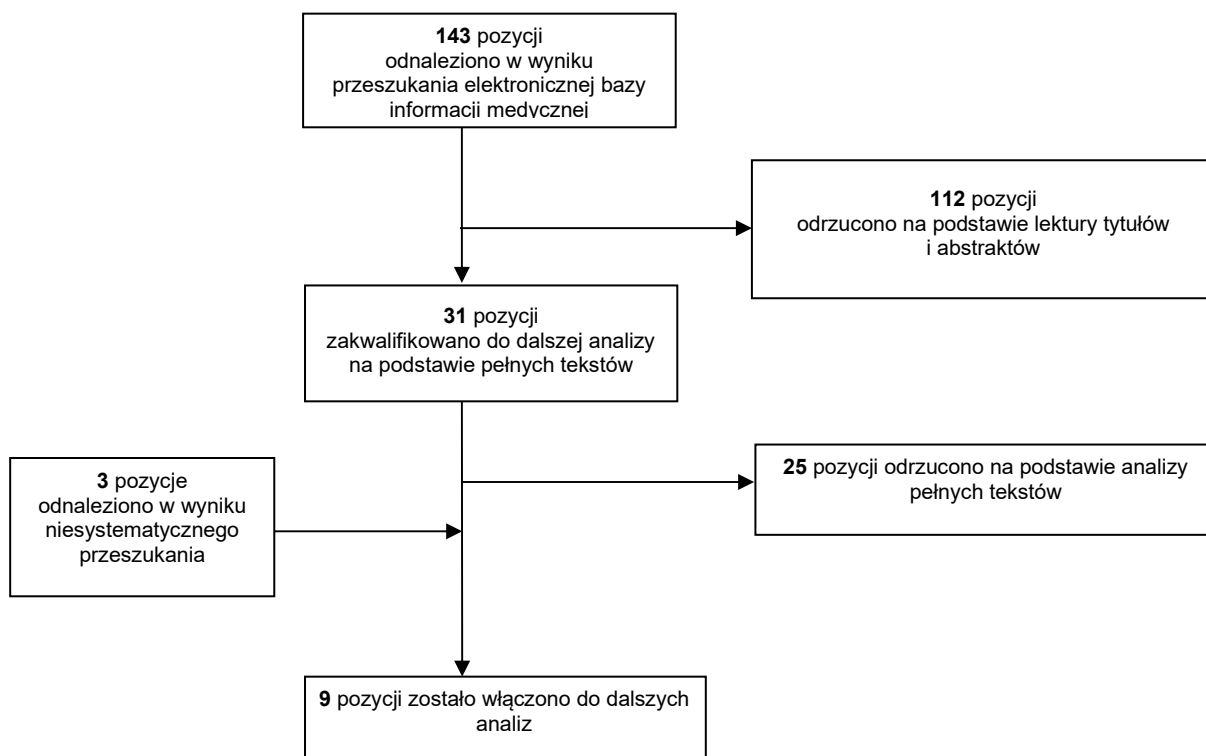
**Tabela 51.**  
**Strategia wyszukiwania badaŃ dotyczĄcych uŹytecznošci stanów zdrowia w bazie PubMed**

L,p,	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	143
#3	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	30 217
#2	metastatic OR metastas* OR advanced OR secondary OR inoperable OR "stage 4" OR "stage IV" OR "stage 3" OR "stage III" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC"	2 542 878
#1	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	426 502
<b>Data przeszukania: 01.10.2021</b>		

W wyniku systematycznego przeszukanie bazy informacji medycznych odnaleziono 143 publikacje. Po ich wstępnj selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 112 publikacji, a 31 włączono do analizy na podstawie pełnych tekstów. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 25 pozycji. W wyniku przeszukania niesystematycznego do analizy włączono 3 publikacje. Ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji, opisujĄcych 7 badaŃ.

Na poniŝszym rysunku przedstawiono sposób selekcji odnalezionych publikacji dotyczĄcych uŹytecznošci.

**Rysunek 15.**  
**Schemat procesu selekcji publikacji dotyczacych uzytecznošci stanów zdrowia**



## A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności znajduje się na zakładkach *PSA\_Inputs* oraz *Variables* w dołączonych do analizy plikach obliczeniowych. Na zakładce *PSA\_Inputs* znajdują się parametry, które uwzględniano w probabilistycznej analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności, natomiast na zakładce *Variables* znajdują się wszystkie parametry modelu.

## A.3. Wyniki z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa

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

[Redacted text block]

[Redacted text]