

ANALIZA EKONOMICZNA



SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI

Wersja 4.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 21 czerwca 2024

Dnia 13.09.2024 analizę zaktualizowano zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie z dnia 26 sierpnia 2024 r. znak WS.423.2.2024.ZZW.AZ.2 dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianym analizom HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynacja prac
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie dokumentu analizy
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie dokumentu analizy
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu analizy
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu analizy, dostosowanie pliku obliczeniowego
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie dokumentu analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Adgar Plaza 6
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa.....	15
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	20
2.7. Efekty zdrowotne	20
2.8. Koszty.....	20
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	21
2.10. Dyskontowanie	21
2.11. Korekta połowy cyklu.....	21
2.12. Próg opłacalności	22
2.13. Analiza wrażliwości.....	22
3. DANE ŹRÓDŁOWE	25
3.1. Charakterystyka populacji	25
3.2. Śmiertelność naturalna.....	25
3.3. Efektywność interwencji	26
3.4. Zdarzenia niepożądane	36
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	37
3.6. Dawkowanie	44
3.7. Koszty.....	46
4. WYNIKI	66
4.1. Wyniki zdrowotne	66
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	66
4.3. Analiza probabilistyczna	68
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	71
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	71

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDK	Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-Dependent Kinases</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CTH	Chemioterapia
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-Progression Survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PSM	Model podzielonego czasu (<i>Partitioned Survival Model</i>)
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)

SAC	Sacytuzumab gowitekan
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TLI	Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (<i>Triple Negative Breast Cancer</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia lub zgonu (<i>Time to Treatment Discontinuation or death</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodely®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC; ang. *triple negative breast cancer*), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM :Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą efektywności klinicznej [2]. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi spełniający kryteria kwalifikacji do terapii sacytuzumabem gowitekanem w ramach programu lekowego B.9.FM. Szczegółowe kryteria włączania pacjenta do populacji docelowej są określone poprzez kryteria włączenia do leczenia w ramach przytoczonego programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest sacytuzumab gowitekan (Trodely®) w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Komparatorem jest chemioterapia (CTH) w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce. Stosowane w populacji docelowej schematy leczenia w ramach chemioterapii określono na podstawie wyników otrzymanego od Zamawiającego badania ankietowego [3].

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z komparatorem analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz dodatkowo w formie analizy kosztów-efektywności z latami życia jako uwzględnioną miarą efektów zdrowotnych. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na globalnym modelu dostarczonym przez Zamawiającego, prognozującym koszty i efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym. Otrzymany model pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (ang. *partitioned survival model*, PSM). Modelowanie składa się z następujących stanów zdrowia: przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), progresja choroby (PD, *progressive disease*) oraz zgon. Model dostosowano do warunków polskich.

Analizę ekonomiczną w scenariuszu podstawowym przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia za leki uwzględnione w analizie, wyniki z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. Cenę preparatu Trodely® uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS) dla tego leku. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty

monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki kosztowe dyskontowano stopą dyskontową równą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Wyniki analizy opracowano w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanej RSS i bez jej uwzględnienia (wyniki bez uwzględnienia RSS zaprezentowano w aneksie). Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

Efekty zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

Ocena ekonomiczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia SAC jest terapią droższa niż CTH, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych. Uzyskane w analizie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności oraz kosztów-efektywności znajdują się powyżej wartości progu opłacalności. Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w ramach jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu zmniejszenia kosztów terapii SAC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że możliwe do stosowania schematy chemioterapii u chorych z populacji docelowej należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania ale przy jednocześnie niezadawalającej skuteczności terapeutycznej. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowym przeanalizowaniu wyników w zakresie efektów zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W tym kontekście dostęp do terapii SAC jest wysoce pożądanym przez chorych z zaawansowanym, potrójnie ujemnym rakiem piersi. Mając na uwadze powyższe wyniki oraz fakt, iż SAC jest technologią innowacyjną (SAC jest obecnie finansowany w programie lekowym jako lek o wysokim poziomie innowacyjności), należy rozważyć dalsze finansowanie preparatu Trodelvy® wśród pacjentów z analizowanej populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC; ang. *triple negative breast cancer*), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM :Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC spełniający kryteria kwalifikacji do terapii sacytuzumabem gowitekanem w ramach programu lekowego B.9.FM.

INTERWENCJA

Sacytuzumab gowitekan (SAC) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [4].

KOMPARATOR

Terapia standardowa, czyli chemioterapia (CTH) w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce. Rodzaj stosowanej chemioterapii (schematy leczenia) określono na podstawie wyników otrzymanego od Zamawiającego badania ankietowego [3].

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),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego ASCENT [5], które jest jedynym uwzględnionym badaniem w analizie klinicznej [2].

W badaniu ASCENT wykazano, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH przyczynia się do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Mediana PFS dla SAC wynosi 4,8 miesiąca, zaś dla CTH 1,7 miesiąca. Współczynnik hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) wraz z przedziałem ufności dla punktu końcowego progresja choroby lub zgon wyniósł 0,41 [0,33;0,52]. Mediana OS dla interwencji ocenianej wyniosła 11,8 miesiąca oraz dla CTH 6,9 miesiąca (wartość HR = 0,51 [0,42;0,63]). Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wyniósł 31% dla SAC oraz 4% dla CTH. Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub wyższego była wyższa dla interwencji ocenianej niż dla chemioterapii. Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności, analizę ekonomiczną dla porównania SAC oraz CTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Analiza kosztów-użyteczności pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowaną jakością – którego oszacowanie pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywalnych interwencji.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem. W ramach analizy przedstawiono także dodatkowo wyniki analizy w formie kosztów-efektywności, gdzie za miarę efektu zdrowotnego przyjmuje się uzyskane lata życia.

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 dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 10-letnim horyzoncie 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.

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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 ws. minimalnych wymagań stawianych analizom HTA [6], 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. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano opracowany w programie Microsoft Excel® model ekonomiczny *Cost-effectiveness Model of Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) in Metastatic Triple-negative Breast Cancer* [7] dostarczony przez Zamawiającego, który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem globalnym. W ramach prac dokonano dostosowania otrzymanego modelu do warunków polskich.

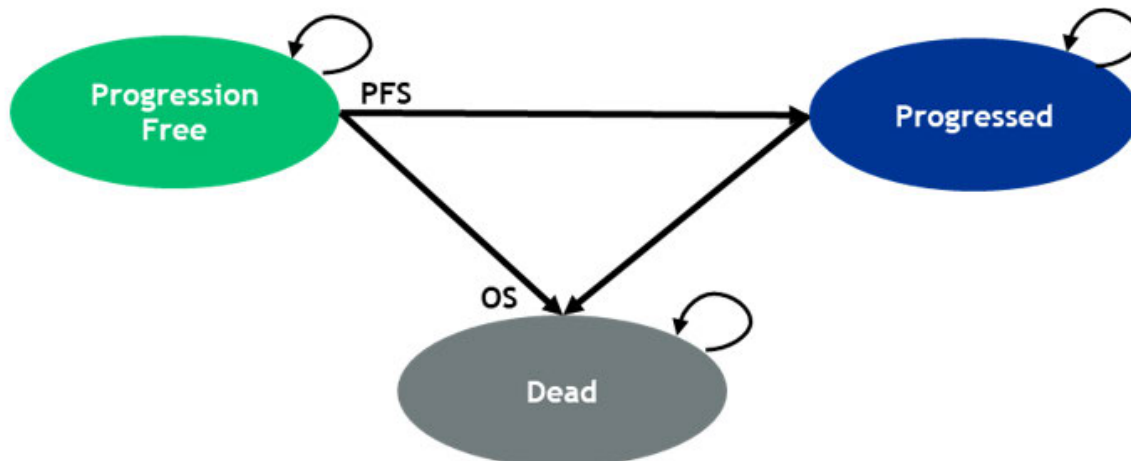
Otrzymany model ekonomiczny pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (ang. *partitioned survival model*, PSM). Modelowanie składa się z trzech następujących stanów zdrowia:

- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*),
- Zgon.

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS, a w kolejnych cyklach mogą znajdować się w stanie progresji lub w stanie zgon. W każdym kolejnym cyklu, pacjenci, którzy nie znajdują się w stanie zgon, zostają podzieleni wg statusu progresji choroby, czyli znajdują się w stanie PFS lub PD, co wpływa na jakość życia oraz generowane koszty. To, w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent, uzależnione jest od parametrów skuteczności, które dostępne są w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Krzywa przeżycia dla PFS wyznacza odsetek pacjentów, którzy pozostają w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie. Przynależność do stanu PD w danym czasie wyznaczona jest jako różnica między PFS a OS, a przynależność do stanu zgon w danym czasie obliczana jest jako różnica między 100% (wszyscy pacjenci z wyjściowej kohorty) a OS. Dodatkowo modelowany jest również czas trwania leczenia; odbywa się to niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby. Do określenia czasu trwania leczenia uwzględniono krzywą czasu trwania leczenia TTD (ang. *time to treatment discontinuation or*

death). Od tego, czy pacjent jest leczony w stanie PFS, czy też nie, zależą koszty oraz wartości użyteczności.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach



Abbreviations: OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Schemat zaimplementowano z opisu modelu globalnego.

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentów w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

- w każdym cyklu modelu ryzyko zgonu w modelowanej populacji nie może być niższe, niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej (określone na podstawie opublikowanych tablic trwania życia); podejście to zapewnia, że ryzyko zgonu w każdym cyklu w modelowanej populacji jest równe lub większe niż w populacji ogólnej, która jest dopasowana pod względem wieku i płci;
- PFS jest ograniczony przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS, nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów;

Koszty zostały przypisane do każdego stanu zdrowia, a w zależności od stanu zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego leczenia przypisano odpowiednie użyteczności. Przez cały czas trwania horyzontu czasowego dane dotyczące kosztów i użyteczności były sumowanego dla każdego ramienia leczenia. Pozwoliło to obliczyć różnice w skumulowanych kosztach i skuteczności pomiędzy komparatorami w zdefiniowanym horyzoncie czasowym.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym TNBC oraz po przebytych przynajmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych, w tym przynajmniej jednej terapii choroby zaawansowanej. Szczegółową definicję populacji określają kryteria włączenia (muszą być spełnione łącznie) do terapii SAC w ramach programu lekowego B.9.FM:

- wiek powyżej 18. roku życia;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.

- rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
- miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;
- udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie dla życia;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia), adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

W celu zakwalifikowania do leczenia SAC wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego).

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®). Komparatorem dla ocenianej w niniejszej analizie interwencji jest CTH. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Za takim podejściem przemawiają również zapisy wytycznych postępowania klinicznego [1], które wskazują, że preferowanym sposobem postępowania u chorych z zaawansowanym TNBC po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego jest terapia SAC. [REDACTED]

[REDACTED]

CTH KOMPparator

[REDACTED]

związanych z leczeniem TNBC. Zgodnie z rekomendacją autorów modelu globalnego leki te zostały uwzględnione wyłącznie w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Dla 5 z uwzględnionych leków z tej grupy dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego oraz pacjentów (rozd. 3.7.7) i w związku z tym w przypadku tego scenariusza przedstawiono dwa oddzielne wyniki: z perspektywy NFZ oraz NFZ+pacjent.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w [REDACTED] horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dane dotyczące oczekiwanego przeżycia pacjentów z populacji docelowej (rozd. 3.3.2), horyzont taki należy uznać za dożywotni. Założony horyzont czasowy jest adekwatny do charakteru analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych interwencji.

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki, w analizie wrażliwości przyjęto jego długość równą 2 lata, co odpowiada zakresowi danych z badania klinicznego ASCENT, na podstawie którego otrzymano dane o efektywności.

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 (TDD, ang. *time to treatment discontinuation or death*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

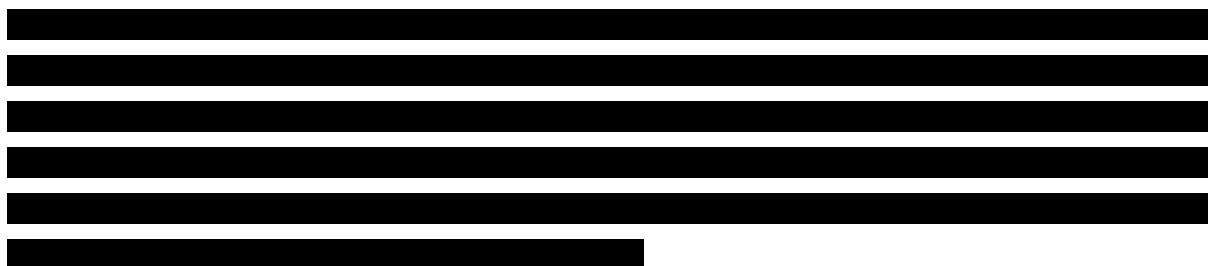
2.8. Koszty

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

- koszty leków (SAC, CTH),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

W jednym ze scenariuszy analiz wrażliwości zostaną uwzględnione także koszty leków dodatkowych stosowanych w celu zapobiegania występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podstawowym TNBC. Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym 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 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6, 9].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. 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 7 dni, a zatem jest względnie krótka. Niemniej jednak w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej rzeczywistych wyników.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 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 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [10].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w

kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów dotyczących charakterystyki populacji przyjęto rozkład normalny;
- dla zmiennych wielowymiarowych, tj. parametrów funkcji parametrycznych dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia, zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych (koszt leków, podania leków, monitorowania terapii, kolejnych linii po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej oraz leczenia dodatkowego) przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności i dotyczących względnej intensywności dawki przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- danych dotyczących efektów zdrowotnych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- względnej intensywności dawki SAC,
- kosztów CTH (komparator oraz kolejne linie leczenia),
- stosowanie leków dodatkowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. Wartości parametrów dotyczących charakterystyki początkowej populacji docelowej przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania ASCENT, ponieważ w najlepszy sposób opisują one pacjentów z populacji docelowej.

Na potrzeby modelu konieczne jest wskazanie średniego wieku pacjentów oraz odsetka kobiet w populacji docelowej, ponieważ obie te zmienne wpływają na określenie prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej (zgodnie ze strukturą modelu, rozdz. 2.2, ryzyko zgonu w populacji docelowej w pojedynczym cyklu jest modelowane na podstawie krzywych przeżycia z badania klinicznego, chyba że jest niższe, niż wynika z tablic trwania życia - wtedy ryzyko zgonu jest takie, jak dla populacji ogólnej).

Dodatkowo do obliczenia kosztów leczenia dla uwzględnionych w modelu terapii konieczne jest wskazanie masy ciała (SAC) oraz powierzchni ciała (większość leków w ramach CTH).

Charakterystykę początkową populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej

Parametr	Wartość w analizie	Źródło
Wiek [lata]	■	Badanie ASCENT
Odsetek kobiet [%]	■	
Masa ciała [kg]	■	
Powierzchnia ciała [m ²]	■	

3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną w taki sposób, aby prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu nie było niższe, niż dla populacji ogólnej (rozdz. 2.2). Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Głównego Urzędu

Statystycznego (GUS) tablic trwania życia za rok 2022 [11]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
54	0,94%	0,36%	77	5,93%	3,40%
55	1,03%	0,39%	78	6,44%	3,79%
56	1,13%	0,43%	79	7,01%	4,23%
57	1,23%	0,48%	80	7,66%	4,75%
58	1,34%	0,53%	81	8,40%	5,36%
59	1,47%	0,59%	82	9,24%	6,07%
60	1,60%	0,65%	83	10,20%	6,91%
61	1,75%	0,73%	84	11,26%	7,87%
62	1,92%	0,81%	85	12,42%	8,95%
63	2,10%	0,89%	86	13,65%	10,15%
64	2,29%	0,98%	87	14,95%	11,45%
65	2,50%	1,08%	88	16,27%	12,83%
66	2,71%	1,18%	89	17,63%	14,29%
67	2,92%	1,29%	90	19,03%	15,83%
68	3,14%	1,41%	91	20,45%	17,44%
69	3,36%	1,54%	92	21,91%	19,13%
70	3,59%	1,69%	93	23,42%	20,89%
71	3,84%	1,86%	94	24,95%	22,72%
72	4,10%	2,05%	95	26,52%	24,60%
73	4,39%	2,27%	96	28,10%	26,51%
74	4,72%	2,50%	97	29,69%	28,43%
75	5,08%	2,77%	98	31,28%	30,36%
76	5,48%	3,07%	99	32,86%	32,26%

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 54 lat (wiek początkowy dla chorych z populacji docelowej, rozdz. 3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

3.3. Efektywność interwencji

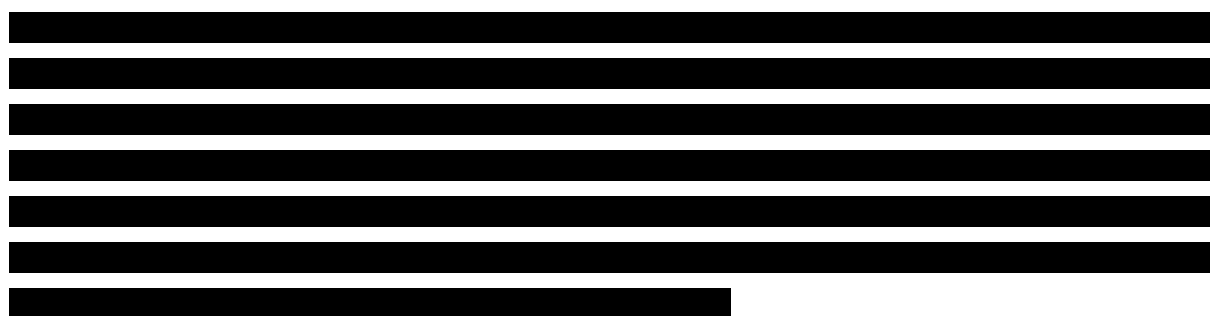
Efektywność przyjęto na podstawie danych zawartych w modelu globalnym. Skuteczność w modelu została określona przez dane dotyczące:

- przeżycia wolnego od progresji,
- przeżycia całkowitego,
- czasu do przerwania leczenia.

Dane dotyczące efektywności porównywanych terapii (PFS, OS i TTD) są dostępne z danych z randomizowanego badania ASCENT w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Badanie to jest jedynym badaniem RCT uwzględnionym w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Wartości parametrów krzywych są przedstawione w pliku obliczeniowym niniejszej analizy na arkuszach *PFS Details*, *OS Details*, *TTD Details*.

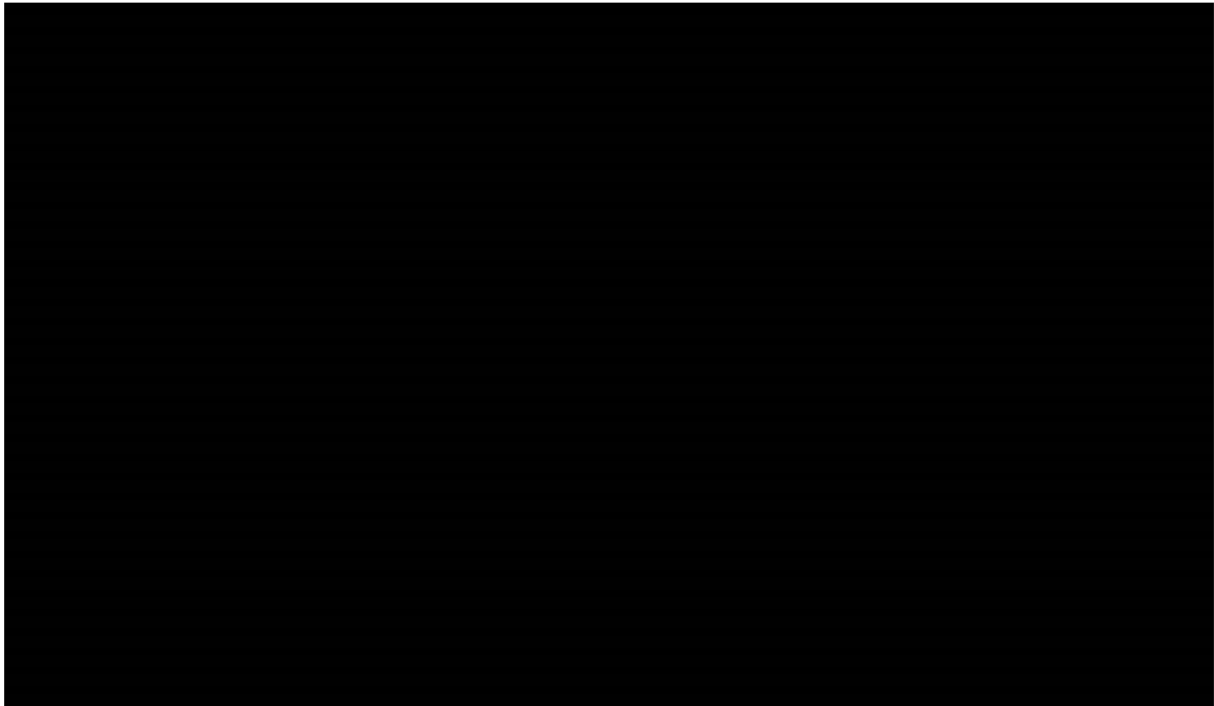
Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z krzywych Kaplana-Meiera. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych parametrycznych zgodnie z rozkładami: Weibulla, log-normalnym, log-logistycznym, wykładniczym, uogólnionym gamma, Gompertza i gamma. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynnik AIC, ang. *Akaike Information Criterion*, współczynnik BIC, ang. *Bayesian Information Criteria*), oceny wizualnej oraz oceny klinicznej wiarygodności dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera.

3.3.1. Przeżycie wolne od progresji

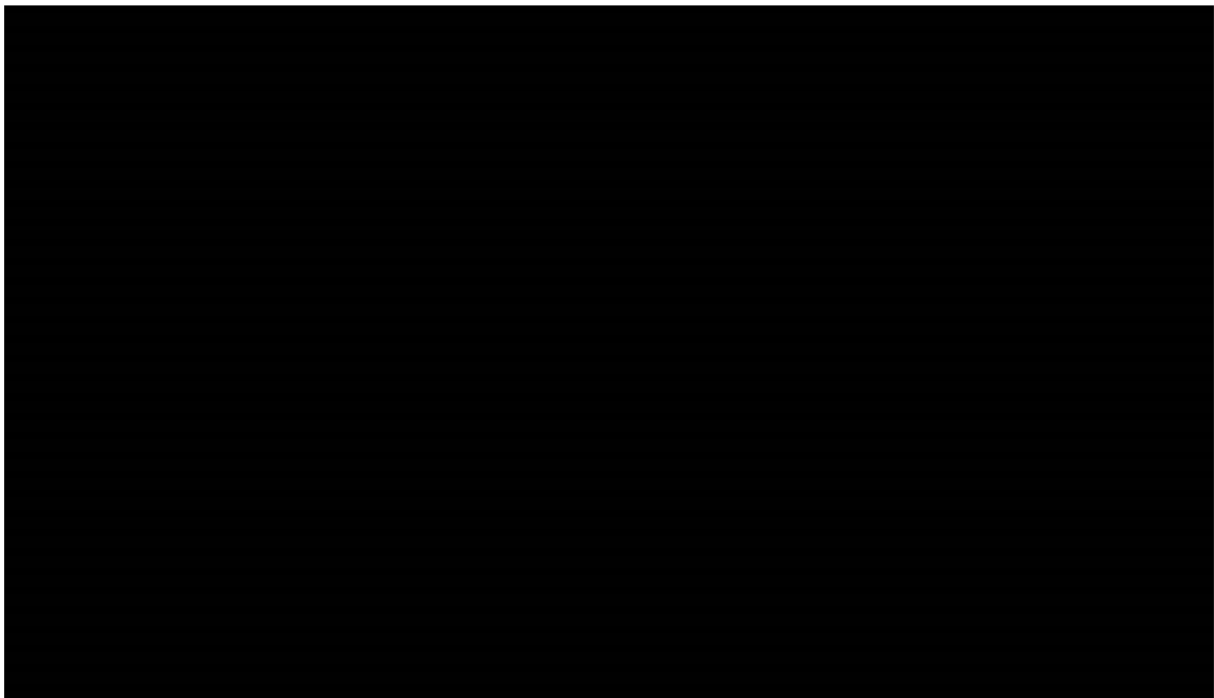


Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2.
Parametryczne krzywe PFS dla SAC rozważane w modelu



Rysunek 3.
Parametryczne krzywe PFS dla CTH rozważane w modelu



W poniższych tabelach przedstawiono obliczone wartości median oraz średnich PFS dla wszystkich rozkładów, wraz z odsetkiem osób z PFS po roku, dwóch, trzech, pięciu i dziesięciu latach dla SAC oraz CTH.

Tabela 6.
Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych – SAC

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 7.
Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych - CTH

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■

Statystyki dopasowania do danych dla każdego z rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS

Rozkład	SAC		CTH	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 9.
Rozkładów krzywych parametrycznych uwzględnione w analizie - PFS

Wariant	SAC	CTH
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]
Analiza wrażliwości	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

3.3.2. Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Tabela 10.
Parametryczne krzywe OS dla SAC rozważane w modelu

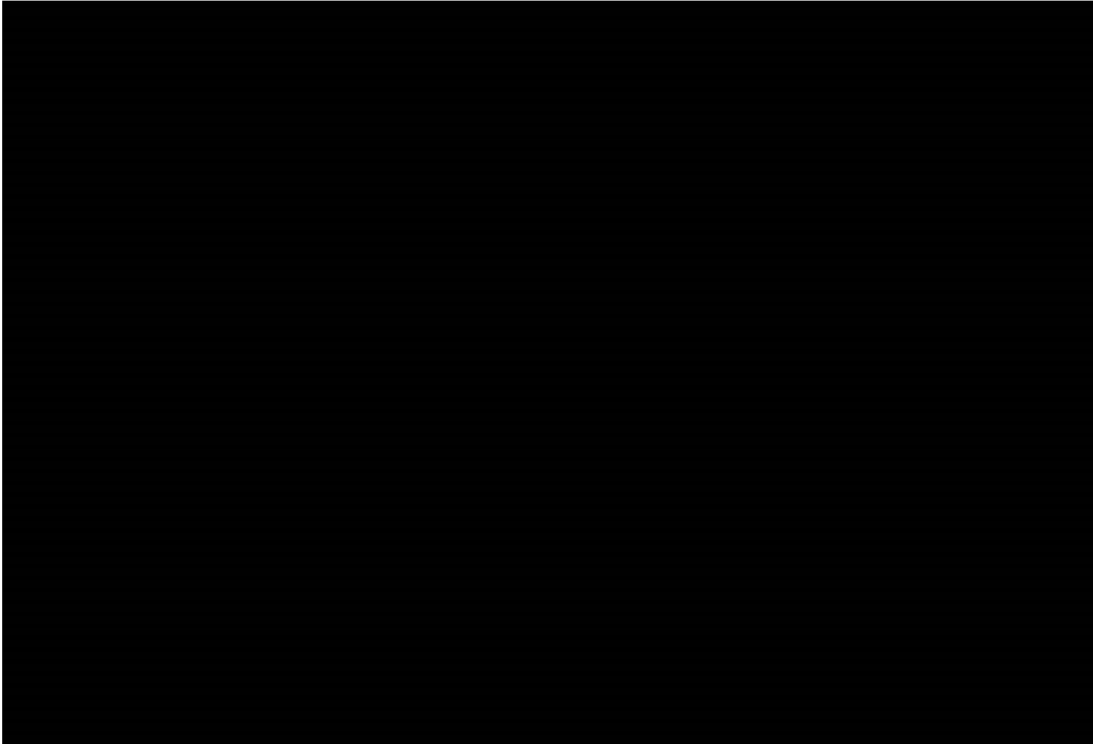


Tabela 11.
Parametryczne krzywe OS dla CTH rozważane w modelu



W poniższych tabelach przedstawiono obliczone wartości mediany oraz średniego OS dla wszystkich rozkładów, wraz z odsetkiem osób żyjących po roku, dwóch, trzech, pięciu i dziesięciu latach dla SAC oraz CTH.

Tabela 12.
Obliczone OS na podstawie parametrycznych krzywych – SAC

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 13.
Obliczone OS na podstawie parametrycznych krzywych – CTH

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■	■	■	■
Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■

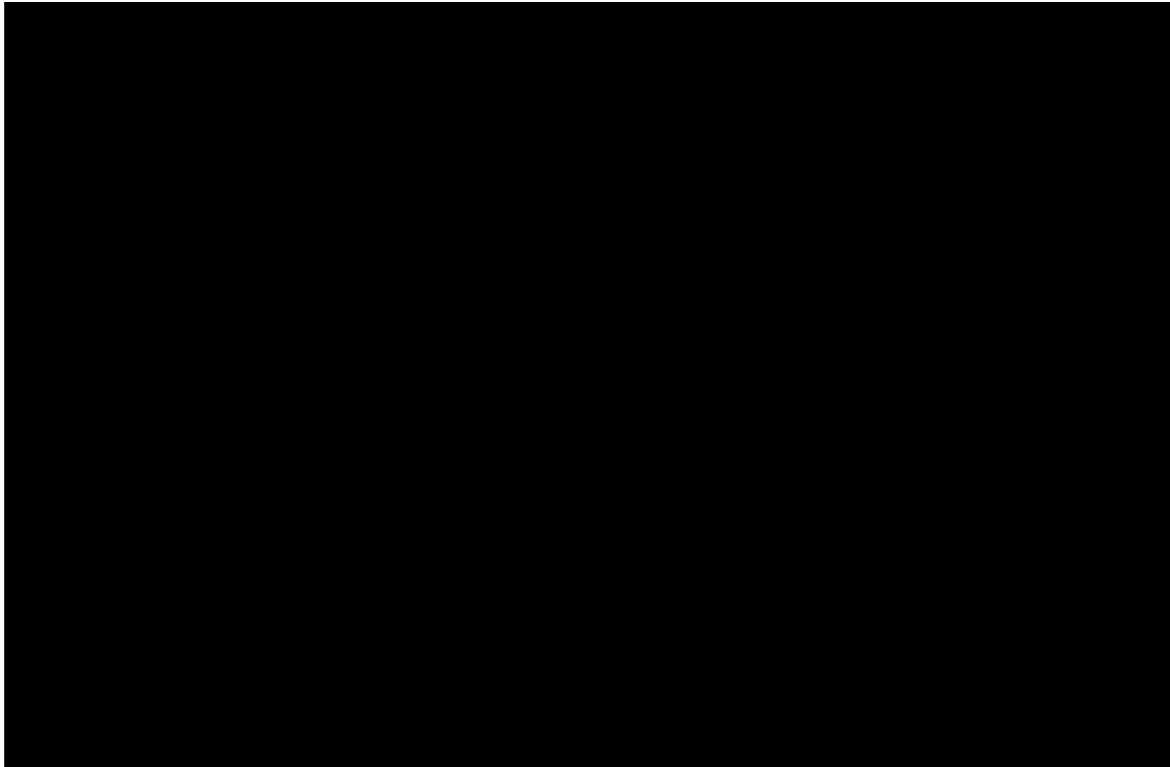
Statystyki dopasowania do danych dla każdego z rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

3.3.3. Czas do przerwania leczenia

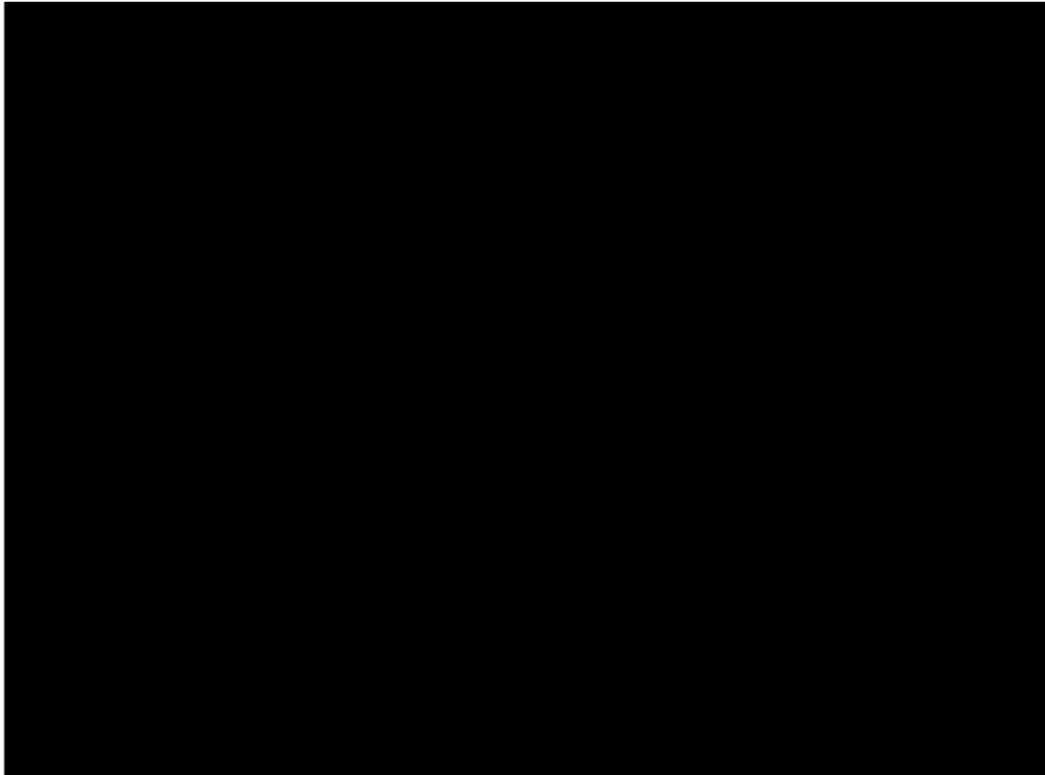


Na wykresach poniżej zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla TTD w ramionach SAC oraz CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Rysunek 4.
Parametryczne krzywe TTD dla SAC rozważane w modelu



Rysunek 5.
Parametryczne krzywe TTD dla CTH rozważane w modelu

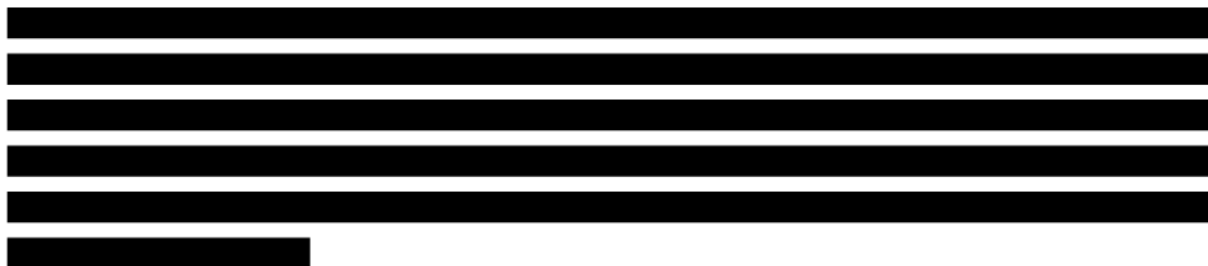


Poniżej zestawiono wartości AIC, BIC oraz średni czas trwania leczenia dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywych TTD dla każdego z ramion leczenia.

Tabela 16.
Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD

Rozkład	SAC			CTH		
	Średni czas leczenia	AIC	BIC	Średni czas leczenia	AIC	BIC
Weibull	█	█	█	█	█	█
Log-normal	█	█	█	█	█	█
Log-logistic	█	█	█	█	█	█
Wykładniczy	█	█	█	█	█	█
Uogólniony gamma	█	█	█	█	█	█
Gompertz	█	█	█	█	█	█
Gamma	█	█	█	█	█	█

█
█
█



W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 17.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie - TTD

Wariant	SAC	CTH
Analiza podstawowa	████████	████████
Analiza wrażliwości	████████	████████
	████████	████████

3.4. Zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- anemia,
- biegunka,
- duszność,
- gorączka neutropeniczna,
- hipofosfatemia,
- leukopenia,
- mdłości,
- neutropenia,
- wysięk opłucnowy,
- zapalenie płuc,
- zatorowość płucna,
- zmęczenie.

Prawdopodobieństwa wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z danymi z badania ASCENT wykorzystanymi w modelu globalnym, w którym uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u co najmniej 3% pacjentów dla co najmniej jednej z porównywanych interwencji.

Wartości uwzględnione w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	SAC	CTH
Anemia	9,7%	5,8%
Biegunka	11,2%	0,9%
Duszność	3,9%	5,4%
Gorączka neutropeniczna	5,8%	2,7%
Hipofosfatemia	3,5%	1,3%
Leukopenia	10,5%	6,3%
Mdłości	3,1%	0,4%
Neutropenia	55,4%	35,3%
Wysięk opłucnowy	0,8%	4,0%
Zapalenie płuc	3,5%	2,7%
Zatorowość płucna	1,9%	3,1%
Zmęczenie	4,3%	8,5%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Stany zdrowia

3.5.1.1. BADANIE ASCENT

W badaniu klinicznym ASCENT zebrano dane pochodzące z wypełnionego przez pacjentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pacjenci wypełnili kwestionariusz na początku badania, pierwszego dnia każdego cyklu oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania. W celu oszacowania użyteczności pacjentów włączonych do badania ASCENT konieczne było mapowanie z EORTC QLQ-C30 do EQ-5D.

Tabela 19.
Wartości użyteczności z badania ASCENT

Stan zdrowia	Grupa	Użyteczność	SD	95% CI
Stan stabilny	Dwa ramiona badania	█	█	█
	SAC	█	█	█
	CTH	█	█	█
Progresja	Dwa ramiona badania	█	█	█
	SAC	█	█	█
	CTH	█	█	█

CI – przedział ufności

Na podstawie powyższych danych, autorzy modelu globalnego rekomendują, aby w przypadku wykorzystania powyższych danych w obliczeniach przyjąć różne wartości użyteczności dla stanu zdrowia 'stan stabilny' oraz taką samą wartość użyteczności dla stanu 'progresja'.

Szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uzyskanych z badania ASCENT znajduje się w dokumencie będącym załącznikiem do modelu globalnego [7].

3.5.1.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

W celu identyfikacji wszystkich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym problemie decyzyjnym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Ostatecznie do analizy włączono 4 badania opisane w 5 publikacjach. Szczegóły przeszukania oraz charakterystykę włączonych badań opisano w aneksie (rozdz. B.1.2).

Badanie Hutton 1996 [12], którego wyniki raportowano również w publikacji Brown 2001 [13], oraz badanie Launois 1996 [14] zostało przeprowadzone wśród pielęgniarek onkologicznych metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z powyżej wymienionych badań wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia.

Tabela 20.
Wartości użyteczności z publikacji Brown 2001 oraz Launois 1996

Stan zdrowia	Brown 2001	Launois 1996
Choroba stabilna	0,62	0,75
Odpowiedź na leczenie	0,84	0,81
Progresja	0,33	0,65

W badaniu Lloyd 2006 [15] określono użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi oraz najczęstszych działaniach niepożądanych przy użyciu metody SG. W badaniu wzięło udział 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii. Dane przeanalizowano przy użyciu modelu mieszanego z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Zmienne w modelu to wiek pacjenta, stany zdrowia oraz działania niepożądane, takie jak: gorączka neurogeniczna, zapalenie jamy ustnej, biegunka / wymioty, zmęczenie, wypadanie włosów. W tabeli poniżej przedstawiono zestaw parametrów wraz z wartościami pochodzącymi z badania Lloyd 2006.

Tabela 21.
Parametry i ich wartości pochodzące z badania Lloyd 2006 służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia

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

Uwzględniając wiek odpowiadający charakterystyce pacjentek z populacji docelowej oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*), a otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z AE na podst. publikacji Lloyd 2006

Stan zdrowia	Użyteczność
Stabilna choroba	0,786
Odpowiedź na leczenie	0,846
Progresja choroby	0,538

W badaniu Frederix 2013 [16] określono użyteczności dla stabilnej choroby oraz progresji w zaawansowanym raku piersi oraz 7 zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 z wykorzystaniem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*). W badaniu wzięło udział po 100 mieszkańców Szwecji i Holandii. W Szwecji rekrutacja była skierowana do kobiet w wieku powyżej 50 lat w celu dopasowania profilu socjodemograficznego do populacji kobiet z zaawansowanym rakiem piersi HER2+. W Holandii uczestnicy byli obojga płci i w różnym wieku i stanowili reprezentatywną próbę profilu demograficznego tego państwa. Użyteczności raportowane w badaniu Frederix 2013 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23.
Wartości użyteczności z publikacji Frederix 2013

Stan zdrowia	Szwecja	Holandia
Choroba stabilna	0,81	0,69
Progresja choroby	0,61	0,49

3.5.1.3. PRZESZUKANIE DODATKOWE

Dodatkowo w ramach prac nad analizą przeszukano bazę AOTMiT, w której poszukiwano analiz ekonomicznych dla nowotworu piersi. W ramach przeprowadzonych prac ograniczono się wyłącznie do najnowszych analiz (punkt odcięcia: 2017 r.), a odnalezione dokumenty przeanalizowano pod

kątem uwzględnionych źródeł dla użyteczności stanów zdrowia. Zidentyfikowano 16 analiz przeprowadzonych w formie analizy kosztów-użyteczności w leczeniu nowotworu piersi (analizy zawężone do różnych subpopulacji). W niniejszej analizie uwzględniono publikacje nieodnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu systematycznym (rozdz. 3.5.1.2) odpowiadające analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Z analizy wykluczono źródła danych, w których uwzględniono populacje inną niż kaukaska, badania zawężone do podtypu nowotworu piersi innego niż TNBC lub nie raportowano wartości użyteczności, które mogą zostać zaimplementowane do modelu ekonomicznego (np. nieodpowiednie stany zdrowia). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dodatkowe 2 badania (Hudgens 2014 [17] oraz Hudgens 2016 [18]), w których określono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentek z przerzutowym nowotworem piersi opisane poniżej. Warto zaznaczyć, że prezentowane poniżej dane dostępne są wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W odnalezionej publikacji Hudgens 2014 [17] przeanalizowano użyteczności stanów zdrowia 1102 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi objętych badaniem klinicznym. Do zebrania danych wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, a następnie przeprowadzono mapowanie uzyskanych wyników na użyteczności, które są zgodne z kwestionariuszem EQ-5D. Użyteczności stanów zdrowia uzyskane z badania Hudgens 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014

Stan zdrowia	Użyteczność
Choroba stabilna	0,697
Odpowiedź na leczenie	0,782
Odpowiedź	0,782

Publikacja Hudgens 2016 [18] raportuje wyniki badania, które zostało przeprowadzone wśród 788 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 5 europejskich krajów. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016

Stan zdrowia	Użyteczność
Choroba stabilna	0,671
Odpowiedź na leczenie	0,755
Progresja	0,614

3.5.2. Zdarzenia niepożądane

Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu odnalezione w publikacjach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26.
Spadki użyteczności związane z AE raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeszukania

Zdarzenie niepożądane	Brown 2001	Launois 1996	Lloyd 2006	Frederix 2013		Hudgens 2014
				Szwecja	Holandia	
Anemia	-	-	-	-0,12	-0,10	-
Biegunka	-	-	-0,103	-0,29	-0,19	-
Duszność		-	-			
Gorączka neutropeniczna	-0,38*	-0,09** / -0,28*	-0,150	-	-	-0,012
Hipofosfatemia		-	-			
Leukopenia	-	-	-	-0,23	-0,09	-
Mdłości		-	-0,103			-0,050
Neutropenia	-	-	-	-	-	-
Wysięk opłucnowy		-	-			
Zapalenie płuc		-	-			
Zatorowość płucna		-	-			
Zmęczenie	-	-	-0,115	-0,17	-0,13	-0,029

* Wymagająca hospitalizacji

** Niewymagająca hospitalizacji

W modelu globalnym spadki użyteczności związane z występowaniem biegunki, gorączki neutropenicznej, zmęczenia oraz nudności zaczerpnięto z publikacji Lloyd 2006. Spadki użyteczności dla neutropenii, leukopenii, anemii oraz duszności pochodzą z opublikowanej na stronie NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) oceny erybuliny w leczeniu raka piersi. W związku z brakiem dostępnych danych dotyczących użyteczności dla pozostałych zdarzeń niepożądanych przyjęto założenie, że powodują one największy wykorzystywany w analizie spadek użyteczności, który wynosi -0,15 i jest spowodowany wystąpieniem gorączki neutropenicznej.

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane i przypisane im spadki użyteczności.

Tabela 27.
Spadki użyteczności związane z AE uwzględnione w modelu globalnym

Zdarzenie niepożądane	Spadki użyteczności
Anemia	-0,01
Biegunka	-0,103
Duszność	-0,027

Zdarzenie niepożądane	Spadki użyteczności
Gorączka neutropeniczna	-0,150
Hipofosfatemia	-0,150
Leukopenia	-0,003
Mdłości	-0,103
Neutropenia	-0,124
Wysięk opłucnowy	-0,150
Zapalenie płuc	-0,150
Zatorowość płucna	-0,150
Zmęczenie	-0,115

3.5.3. Podsumowanie

W związku z brakiem odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, w analizie wykorzystano dane z badań zagranicznych.

Ze względu na dane kliniczne wskazujące na istotne różnice w ogólnej odpowiedzi na leczenie [2] między porównywanymi interwencjami, użyteczność dla stanu PFS określona na podstawie dostępnych danych literaturowych zróżnicowano w zależności od stosowanego leczenia. W tym celu użyteczności dla choroby stabilnej oraz odpowiedzi na leczenie raportowane w literaturze skompilowano z odsetkami pacjentów ze stabilną chorobą i odpowiedzią na leczenie z badania ASCENT. Na podstawie danych z badania oszacowano odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub ze stabilną chorobą, zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej.

Tabela 28.
Odsetek odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Liczba lub odsetek pacjentów	
	SAC	CTH
Całkowita odpowiedź	■	■
Częściowa odpowiedź	■	■
Stabilna choroba	■	■
Częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie	■	■

Łącząc powyższe odsetki z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.5.1.2 oraz 3.5.1.3 oszacowano użyteczność stanu zdrowia PFS na podstawie danych z publikacji Brown 2021, Launois 1997, Lloyd 2006, Hudgens 2014 oraz Hudgens 2016. Zestawienie użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczonych na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych

źródłach przedstawia poniższa tabela. Zgodnie ze strukturą modelu w stanie PFS pacjent może być leczony lub nieleczony, w związku z tym jeżeli było to możliwe, użyteczności dla stanu zdrowia stabilnego zróżnicowano na stan stabilny w trakcie leczenia oraz stan stabilny po przerwaniu leczenia.

Tabela 29.
Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych raportowanych w zidentyfikowanych źródłach

Badanie	PFS		PD	Metoda pomiaru / normy użyteczności
	SAC	CTH		
Użyteczności zróżnicowane między terapiami w PFS				
ASCENT	■	■	■	EORTC QLQ-C30*
Hudgens 2016 [18]	■	■	■	EQ-5D / brytyjskie
Hudgens 2014 [17]	■	■	■	EORTC QLQ-C30*
Lloyd 2006 [15]	■	■	■	SG
Brown 2001 [13], Hutton 1996 [12]	■	■	■	SG
Launois 1997 [14]	■	■	■	SG
Użyteczności niezróżnicowane między terapiami				
ASCENT		■	■	EORTC QLQ-C30*
Frederix 2013 [16]	Szwecja	■	■	TTO
	Holandia	■	■	

* Wartości użyteczności zostały następnie zmapowane do EQ-5D

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy przyjęto wartości użyteczności na podstawie danych z badania ASCENT zakładając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS między SAC i CTH oraz brak zróżnicowania w stanie PD zgodnie z rekomendacjami autorów modelu globalnego. Za przyjęciem takiego podejścia przemawiają dane kliniczne w zakresie uzyskiwanych odpowiedzi. Dodatkowo użyteczności stanów zdrowia określone na podstawie badania ASCENT pozwalają na uwzględnienie wartości odpowiadających populacji zgodnej z populacją, której dotyczy niniejsza analiza.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu alternatywnych źródeł danych dla użyteczności stanów zdrowia.

W scenariuszu U_1 wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania Lloyd 2006, które jest często stosowanym źródłem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w modelach ekonomicznych dotyczących raka piersi.

W scenariuszu U_2 wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania Hudgens 2016, w którym udział wzięło 788 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 5 europejskich krajów, a użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Na różne wartości użyteczności w stanie PFS określone na podstawie badania ASCENT wpływa występowanie zdarzeń niepożądanych, w związku z tym w scenariuszu podstawowym zdecydowano

o braku dodatkowego naliczania spadków użyteczności spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi. W przypadku wartości użyteczności dla stanu PFS określonych na podstawie danych literaturowych nie wpływa występowanie zdarzeń niepożądanych, dlatego dla scenariuszy analizy wrażliwości U_1 oraz U_2 uwzględniono dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi. Wartości spadków użyteczności przyjęto zgodnie z modelem globalnym [7] (patrz Tabela 27).

Zestawienie scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Użyteczności stanów zdrowia – warianty uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa		Scenariusz U_1		Scenariusz U_2	
	SAC	CTH	SAC	CTH	SAC	CTH
Stan stabilny	■	■	■	■	■	■
Progresja	■	■	■	■	■	■
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Nieuwzględniony		Uwzględniony		Uwzględniony	

3.6. Dawkowanie

3.6.1. Schematy dawkowania

3.6.1.1. SAC

Dawkowanie interwencji ocenianej przyjęto zgodnie z zapisami ChPL Trodelvy® [4]. Zgodnie z nimi zalecana dawka SAC wynosi 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8.

Tabela 31.
Dawkowanie SAC

Lek	Dawka	Dni podania
SAC	10 mg/kg mc	dzień 1. i 8. co 21 dni

3.6.1.2. CTH

Dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów CTH określono na podstawie wytycznych PTOK dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi [19]. W przypadku schematów wymienionych przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, których dawkowania nie odnaleziono we wspomnianych wytycznych, potrzebnych informacji poszukiwano w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT, ChPL lub odnalezionych publikacjach. Uwzględnione w obliczeniach schematy dawkowania wraz ze wskazaniem źródła danych przedstawia Tabela 32.

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej oraz
- koszt leczenia dodatkowego.

Do oszacowania powyższych kosztów wykorzystano dane pochodzące z najbardziej aktualnych źródeł.

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. SAC

[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 text block]

[Redacted text block]

3.7.1.2. CTH

Wszystkie leki stosowane w ramach CTH (patrz rozdz. 2.4) refundowane są w ramach katalogu chemioterapii, w związku z czym nie występują dopłaty pacjentów, a koszty pokrywane są w całości przez płatnika publicznego.

W celu określenia kosztów tychże leków przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [22]. Dodatkowo sprawdzono komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [23]. Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak określone ceny leków nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie limitu finansowania).

Koszty w oparciu o dane refundacyjne NFZ wyznaczono na podstawie raportowanych kwot refundacji i liczby zrefundowanych opakowań, na podstawie których oszacowano średnie realne ceny opakowań leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane. Analogiczne postępowanie przyjęto do określenia kosztów wyznaczonych na podstawie najnowszego opublikowanego komunikatu DGL – koszty jednostkowe określono jako średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy. Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się dostosowywanym modelu na arkuszu *HTAC_Costs_PL* w sekcji *Koszt CTH*.

Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o ww. źródła danych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach CTH na podstawie dostępnych źródeł danych

Substancja czynna	Limit finansowania	Komunikat DGL	Dane sprzedażowe NFZ	Wartość w obliczeniach

3.7.2. Koszty podania

3.7.2.1. SACYTUZUMAB GOWITEKAN

SAC podawany jest dożylnie – w analizie przyjęto, że podanie dożylne będzie rozliczane w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Koszt takiej hospitalizacji określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 175/2023 DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi Nr 183/2023/DGL, Nr 7/2024/DGL oraz Nr 49/2024/DGL) [24, 25]. Wycenę punktu dla procedury określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [26] dla kontraktów zawartych na rok 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* (kod produktu: 03.0000.309.02). W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt podania SAC w przeliczeniu na 7-dniowy cykl w modelu.

Tabela 38.
Wycena punktu dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* w roku 2024

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	85 117 515,75 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	51 912 452,55
Wycena punktu	1,64 zł

Dane z dnia 10.06.2024 r.

Tabela 39.
Koszt podania SAC

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punkowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,04 zł	532,03 zł

3.7.2.2. CTH

Koszt podania CTH finansowany jest w ramach katalogu chemioterapii i został określony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi Nr 35/2024/DGL) [27]. Przyjęto, że:

- podanie leków doustnych nie generuje kosztu podania;
- podanie leków dożylnych realizowane jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*.

Wycenę punktu dla powyższych świadczeń określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [26] dla kontraktów zawartych na rok 2024 dla zakresu *Chemioterapia w trybie jednodniowym z*

3.7.3. Koszty monitorowania terapii

3.7.3.1. W TRAKCIE LECZENIA SAC

Aktualnie w programie lekowym B.9.FM dla pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy dostępne jest leczenie SAC. W związku z powyższym koszt monitorowania terapii SAC w niniejszej analizie określono na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu* (kod świadczenia: 5.08.08.0000184). Ryczałt roczny tego świadczenia określony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 175/2024/DGL (wraz z aktami zmieniającymi Nr 183/2023/DGL, Nr 7/2024/DGL oraz Nr 49/2024/DGL) [24, 25] wynosi 4 845,00 pkt. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [26] na podstawie kontraktów zawartych na rok 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* (kod produktu: 03.0000.309.02), zgodnie z danymi przedstawionymi wcześniej w Tabeli 38. W tabeli poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w ujęciu rocznym i tygodniowym.

Tabela 45.
Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w PL B.9

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000184	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu	4 845,00	1,64 zł	7 944,04 zł	152,25 zł

3.7.3.2. W TRAKCIE LECZENIA CTH

W niniejszej analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia CTH odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, a wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi Nr 35/2024/DGL) [27]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na rok 2024 dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.111.02). W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH uwzględniony w analizie.

Tabela 46.
Wycena punktu dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* w roku 2024

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	116 673 249,10 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	71 146 527,47

Parametr	Wartość
Wycena punktu	1,64 zł

Dane z dnia 10.06.2024 r.

Tabela 47.
Koszt monitorowania CTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 zł	443,43 zł	50,99 zł

3.7.3.3. PO PRZERWANIU LECZENIA BEZ PROGRESJI CHOROBY

W analizie uwzględniono 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 *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, dla którego wartość punktową określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi Nr 103/2023/DSOZ oraz Nr 2/2024/DSOZ) [28]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na rok 2024 dla zakresu *Świadczenia w zakresie onkologii* (kod zakresu: 02.1240.001.02) [26]. W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który nie otrzymuje leczenia i pozostaje w stanie wolnym od progresji.

Tabela 48.
Wycena punktu dla zakresu *Świadczenia w zakresie onkologii* w roku 2024

Parametr	Rodzaj umowy	
	AOS	Lecznictwo szpitalne
Kwota kontraktu	51 825 510,63 zł	174 447 887,66 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	30 810 057,21	102 712 232,37
Wycena punktu	1,68 zł	1,70 zł
Średnia wycena punktu ważona liczbą jednostek rozliczeniowych	1,69 zł	

Dane z dnia 10.06.2024 r.

Tabela 49.
Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,69 zł	74,56 zł	17,15 zł

3.7.3.4. PO PROGRESJI CHOROBY W TRAKCIE LECZENIA W RAMACH KOLEJNYCH LINII

Koszt monitorowania u pacjentów leczonych w ramach kolejnych linii po progresji choroby jest taki sam, jak koszt monitorowania leczenia CTH i wynosi 50,99 zł tygodniowo.

Tabela 50.
Koszt monitorowania kolejnych linii leczenia po progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy*
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 zł	443,43 zł	50,99 zł

* Wyznaczony przy założeniu, że wizyty w ramach zakładanego świadczenia odbywają się średnio co 2 miesiące

3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla przedstawionych w rozdziale 3.4 zdarzeń niepożądanych, które uwzględnione zostały w obliczeniach analizy oszacowano koszty leczenia. W ramach analizy kosztów w pierwszej kolejności przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych związane jest z dodatkową hospitalizacją. Dla 8 z 12 możliwych zdarzeń zidentyfikowano odpowiednie Jednorodne Grupy Pacjentów (JGP), w ramach których możliwe jest rozliczenie takiej hospitalizacji. Do oszacowania jej kosztu wykorzystano dane dostępne w serwisie Statystyki NFZ [29] oraz Informatorze o umowach NFZ [26]. Poniżej przedstawiono dokładne oszacowania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W pierwszym kroku oszacowań spośród listy rozpoznań raportowanych w ramach grup JGP w roku 2022 dostępnych za pośrednictwem serwisu Statystyki NFZ zidentyfikowano kody ICD-10 odpowiadające rozważanym AE oraz grupy JGP, w ramach których rozliczono hospitalizacje z tymi rozpoznaniemami (z analizy wykluczono grupy dedykowane pacjentom pediatrycznym).

Tabela 51.
Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2022

ICD-10		Grupa JGP										
Kod	Nazwa	S05	S06	S07	S52	D37E	D37F	D16	K26	D18	D48	D26
Anemia												
D64.1	Wtórna niedokrwistość syderoblastyczna w przebiegu innych chorób	411	667	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D64.9	Nieokreślona niedokrwistość	16 433	17 044	1 806	-	-	-	-	-	-	-	-
Razem		16 844	17 711	1 806	0	-	-	-	-	-	-	-
Leukopenia												
D72.8	Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	-	338	-	-	-	-	-	-	-	-
D72.9	Nieokreślone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	-	330	-	-	-	-	-	-	-	-
Razem		0	0	668	0	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenia												
D84.8	Inne określone niedobory odporności	-	-	-	1 381	-	-	-	-	-	-	-
D84.9	Nieokreślony niedobór odporności	-	-	-	523	-	-	-	-	-	-	-
Razem		0	0	0	1 904	-	-	-	-	-	-	-
Duszność												
R06.0	Duszność	-	-	-	-	1 013	1 011	-	-	-	-	-
Razem		0	0	0	0	1 013	1 011	-	-	-	-	-
Zatorowość płucna												
I26.0	Zator płucny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym	-	-	-	-	-	-	2 843	-	-	-	-
I26.9	Zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym	-	-	-	-	-	-	15 000	-	-	-	-
Razem		-	-	-	-	-	-	17 843	-	-	-	-

ICD-10		Grupa JGP										
Kod	Nazwa	S05	S06	S07	S52	D37E	D37F	D16	K26	D18	D48	D26
Hipofosfatemia												
E87.4	Mieszane zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej	-	-	-	-	-	-	-	151			
Razem		-	-	-	-	-	-	-	151			
Zapalenie płuc												
J15.7	Zapalenie płuc wywołane przez Mycoplasma pneumoniae	-	-	-	-	-	-	-	-	1 784	-	-
J10.0	Grypa z zapaleniem płuc wywołana zidentyfikowanym wirusem grypy	-	-	-	-	-	-	-	-	1 662	-	-
J15.6	Zapalenie płuc wywołane przez inne tlenowe bakterie Gram-ujemne	-	-	-	-	-	-	-	-	1 321	-	-
J15.4	Zapalenie płuc wywołane przez inne paciorkowce	-	-	-	-	-	-	-	-	1 145	-	-
J13	Zapalenie płuc wywołane paciorkowcami (Streptococcus pneumoniae)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 023	-	-
J15.0	Zapalenie płuc wywołane pałeczką zapalenia płuc (Klebsiella pneumonia)	-	-	-	-	-	-	-	-	803	-	-
J15.2	Zapalenie płuc wywołane przez gronkowce	-	-	-	-	-	-	-	-	777	-	-
J16.0	Zapalenie płuc wywołane przez chlamydie	-	-	-	-	-	-	-	-	518	-	-
J12.0	Zapalenie płuc wywołane adenowirusem	-	-	-	-	-	-	-	-	474	-	-
J15.1	Zapalenie płuc wywołane przez Pseudomonas	-	-	-	-	-	-	-	-	462	-	-
J15.5	Zapalenie płuc wywołane przez pałeczkę okrężnicy (Escherichia coli)	-	-	-	-	-	-	-	-	386	-	-
J14	Zapalenie płuc wywołane pałeczką grypy (Haemophilus influenzae)	-	-	-	-	-	-	-	-	370	-	-
J18.9	Nieokreślone zapalenie płuc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12 625	-
J15.8	Zapalenie płuc wywołane innymi bakteriami	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 840	-
J18.8	Zapalenie płuc wywołane innymi nieokreślonymi drobnoustrojami	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 643	-
J15.9	Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 423	-
J12.8	Zapalenie płuc wywołane innym wirusem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 260	-
J18.0	Nieokreślone odoskrzelowe zapalenie płuc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 825	-

ICD-10		Grupa JGP										
Kod	Nazwa	S05	S06	S07	S52	D37E	D37F	D16	K26	D18	D48	D26
J22	Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 040	-
J16.8	Zapalenie płuc wywołane przez inne określone drobnoustroje	-	-	-	-	-	-	-	-	-	678	-
J18.1	Nieokreślone płatowe zapalenie płuc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	485	-
Razem		0	0	0	0	0	0	0	0	10 725	26 819	
Wysięk opłucnowy												
J90	Wysięk opłucnowy niesklasyfikowany gdzie indziej	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 247
Razem		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 247

Koszt hospitalizacji w ramach grup JGP wymienionych w powyżej tabeli wyznaczono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji dla JGP w roku 2022 raportowanej w Statystykach NFZ. W obliczeniach uwzględniono wycenę punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ [26] na podstawie kontraktów zawartych na 2024 r. dla zakresu *ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA* (kod zakresu: 03.4240.030.02).

Tabela 52.
Wycena punktu dla zakresu świadczeń *ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA* (kod zakresu: 03.4240.030.02)

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	11 535 739,54 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	7 029 833,00
Wycena punktu	1,64 zł

Dane z dnia 10.06.2024 r.

Finalnie łącząc ze sobą dane dotyczące hospitalizacji rozliczonych w ramach analizowanych grup z rozpoznaniem odpowiadającym jednemu ze zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (wyznaczone na podstawie danych z Tabela 51), średnią wartość jednostek grupy (na podst. danych ze Statystyk NFZ) oraz aktualną wycenę punktu (Tabela 52) wyznaczono średnie koszty związane z leczeniem anemii, leukopenii, neutropenii, duszności, zatorowości płucnej, hipofosfatemii, zapalenia płuc oraz wysięku opłucnowego. Podsumowanie oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie statystyk JGP NFZ

Nazwa świadczenia	Odsetek hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Anemia / leukopenia		
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	46%	18 861,37 zł
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	49%	6 589,41 zł
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	5%	1 308,30 zł
Średni koszt		12 012,01 zł
Leukopenia		
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	100%	1 308,30 zł
Średni koszt		1 308,30 zł
Neutropenia		
S52 – Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	100%	7 631,49 zł
Średni koszt		7 631,49 zł
Duszność		
D37E – Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	50%	4 436,31 zł
D37F – Inne choroby układu oddechowego < 65 r.ż.	50%	3 275,33 zł
Razem		3 856,39 zł

Nazwa świadczenia	Odsetek hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Zatorowość płucna		
D16 – Zator płucny	100%	8 596,66 zł
Razem		8 596,66 zł
Hipofosfatemia		
K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe	100%	3 173,90 zł
Razem		3 173,90 zł
Zapalenie płuc		
D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	29%	8 160,97 zł
D48 – Zapalenie płuc bez pw	71%	3 524,46 zł
Razem		4 848,94 zł
Wysięk opłucnowy		
D26 – Wysiękowe zapalenie opłucnej	100%	5 359,98 zł
Razem		5 359,98 zł

Dla pozostałych AE (tj. biegunki, mdłości, zmęczenia oraz gorączki neutropenicznej) nie zidentyfikowano grup JGP, które umożliwiłyby przybliżenie kosztu ich leczenia. W związku z tym w przypadku gorączki neutropenicznej założono, że koszt leczenia jest taki sam jak koszt leczenia neutropenii. W przypadku leczenia biegunki, mdłości i zmęczenia w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu, której wycenę przedstawiono w rozdziale 3.7.3.3.

Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 54.
Koszty zdarzeń niepożądanych wykorzystane w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Anemia	12 012,01 zł
Biegunka	74,56 zł
Duszność	3 856,39 zł
Gorączka neutropeniczna	7 631,49 zł
Hipofosfatemia	3 173,90 zł
Leukopenia	1 308,30 zł
Mdłości	74,56 zł
Neutropenia	7 631,49 zł
Wysięk opłucnowy	5 359,98 zł
Zapalenie płuc	4 848,94 zł
Zatorowość płucna	8 596,66 zł

3.7.6. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 2 tygodnie.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [30] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na rok 2024 raportowanymi w Informatorze o umowach NFZ [26] wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń.

Tabela 56.
Koszt opieki terminalnej

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Odsetek kontraktów	Wartość punktu
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	528 854 692,68 zł	5 267 096,81	40%	100,41 zł
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	803 636 498,99 zł	7 852 547,42	60%	102,34 zł

Dane z dnia 10.06.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 57.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	100,41 zł	108,44 zł	14	40%	1 518,16 zł
5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	102,34 zł	735,83 zł	14	60%	10 301,63 zł
Średni koszt							6 775,36 zł

3.7.7. Leczenie dodatkowe

W dostosowywanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia kosztów leków dodatkowych, które są stosowane przez pacjentów równoległe z leczeniem podstawowym. Leki te są

podawane w celu zapobiegania wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Preparaty te mogą, ale nie muszą być stosowane przez pacjentów. W niniejszej analizie zastosowano podejście rekomendowane przez autorów globalnego modelu, tj. nieuwzględnianie tych leków w analizie podstawowej, aby nie zawyżać kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono je natomiast w obliczeniach analizy wrażliwości.

Udział dodatkowych leków stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej przyjęto analogicznie jak w modelu globalnym, na podstawie danych z badania klinicznego ASCENT.

Tabela 58.
Rozpowszechnienie leków w leczeniu dodatkowym

Interwencja						
SAC						
CTH						

Dawkowanie leków dodatkowych przyjęto w oparciu o dane z badania ASCENT (Tabela 59).

Tabela 59.
Dawkowanie leków w leczeniu dodatkowym

Substancja / lek	Dawkowanie	Długość cyklu leczenia	Liczba podań w cyklu leczenia

Koszt [redacted] określono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.* [31] oraz dostępnych danych refundacyjnych. W obliczeniach przyjęto, że wszystkie preparaty stosowane są w ramach wykazu otwartego. Do oszacowania kosztu NFZ za opakowania poszczególnych leków oraz średniego kosztu substancji, dla których w analizie uwzględniono więcej niż jedno opakowanie, wykorzystano dostępne dane refundacyjne (liczba sprzedanych opakowań oraz kwota refundacji). Jeżeli było to możliwe w obliczeniach uwzględniono wyłącznie opakowania leku zawierające dawkę substancji czynnej zgodną z przyjętym dawkowaniem. Dokładne dane oraz wyliczenia dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu *HTAC_Costs_PL*.

Tabela 60.
Koszt substancji w leczeniu dodatkowym na podstawie obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena NFZ (opak.)	Odpłatność pacjenta (opak.)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe z perspektywy NFZ i NFZ+pacjent. Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie kosztu leków zawierających [REDACTED], dlatego przyjęto zerowy koszt.

Tabela 61.
Dawkowanie i koszt jednostkowy leków w leczeniu dodatkowym

Substancja / lek	Koszt 1 mg		Koszt tygodniowy	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████

Koszt leczenia dodatkowego oszacowano oddzielnie dla SAC i CTH. W tym celu wykorzystano powyższy koszt tygodniowy poszczególnych leków oraz przedstawione w poniższej tabeli udziały dla obu interwencji, pochodzące z badania ASCENT. Wyznaczono, że średni koszt dodatkowego leczenia wynosi ██████████ kolejno dla SAC i CTH z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ po uwzględnieniu współpłacenia przez pacjentów.

Tabela 62.
Uwzględniony w analizie tygodniowy koszt leczenia dodatkowego

Interwencja	Koszt tygodniowy NFZ	Koszt tygodniowy NFZ + pacjent
SAC	████	████
CTH	████	████

4. Wyniki

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wydatki z uwzględnieniem RSS. Wydatki bez uwzględnienia RSS zamieszczono w aneksie (rozd. A.1).

4.1. Wyniki zdrowotne

[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 text]

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text]

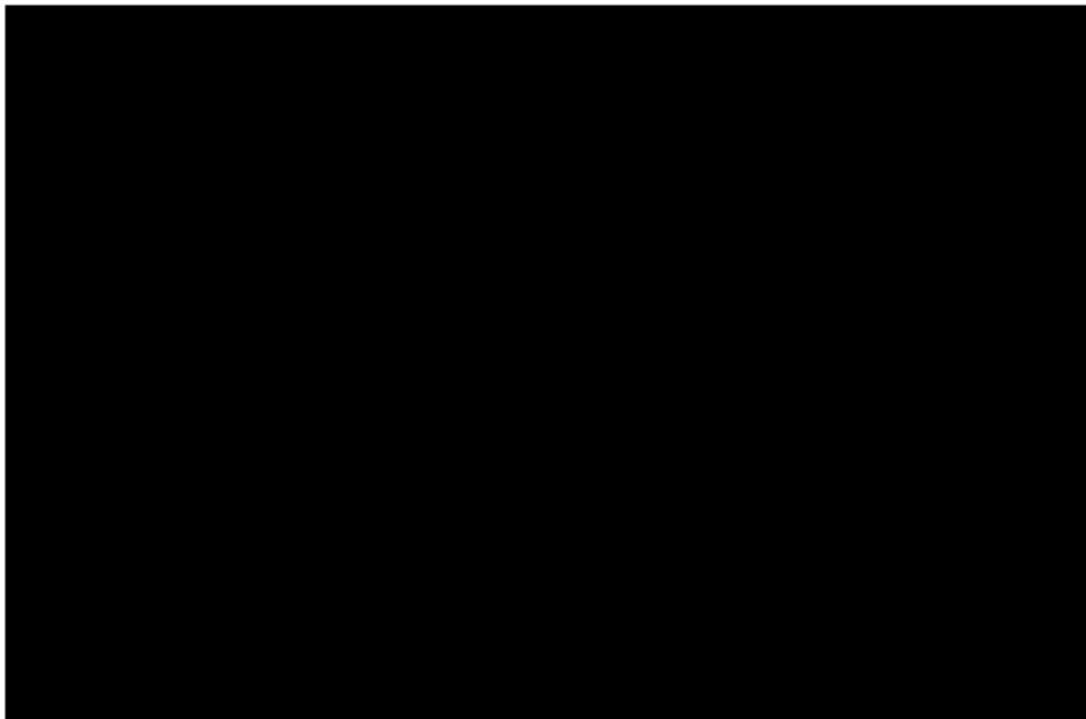
4.3. Analiza probabilistyczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości ze względu na QALY oraz LY. Wyniki przedstawiono w postaci graficznej na płaszczyźnie opłacalności oraz w postaci krzywych opłacalności.

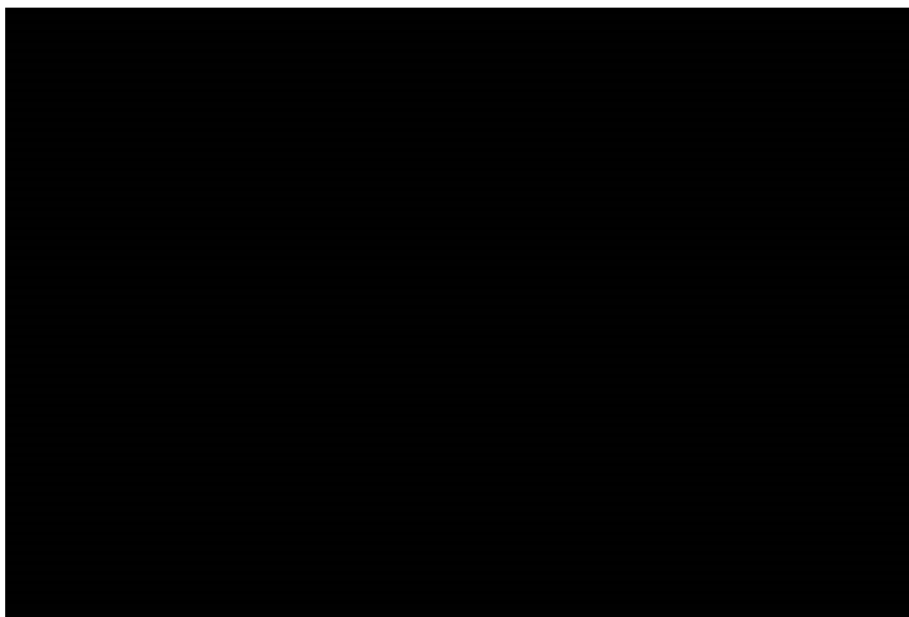
4.3.1. Wyniki ze względu na QALY



Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS



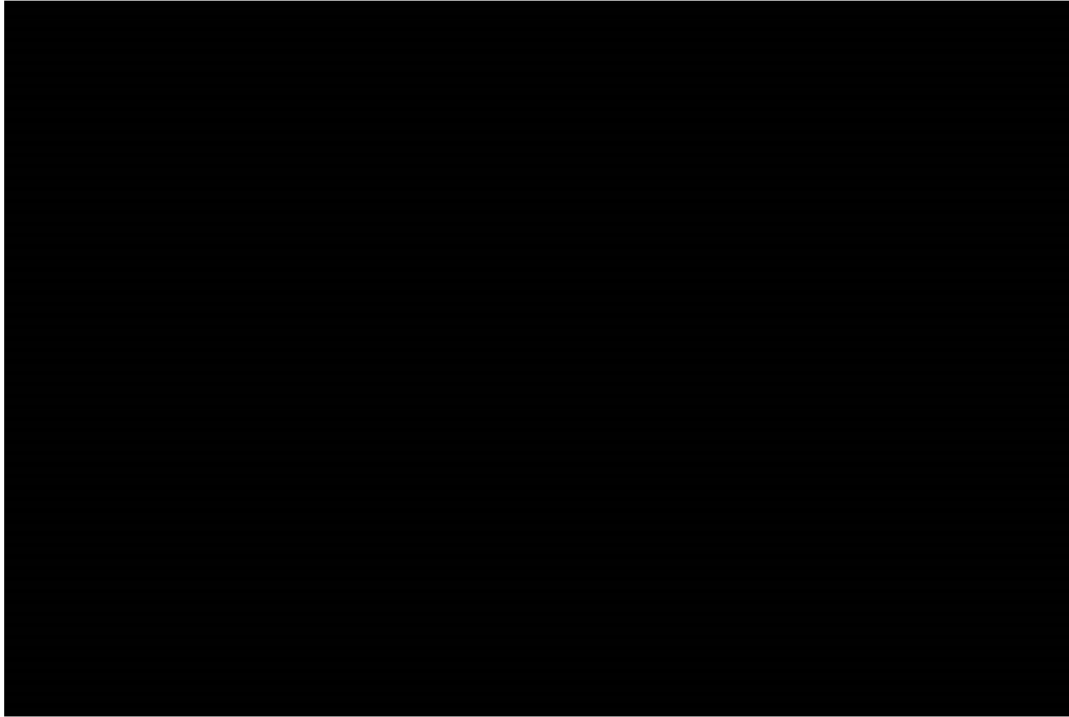
Wykres 2.
Krzywe opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS



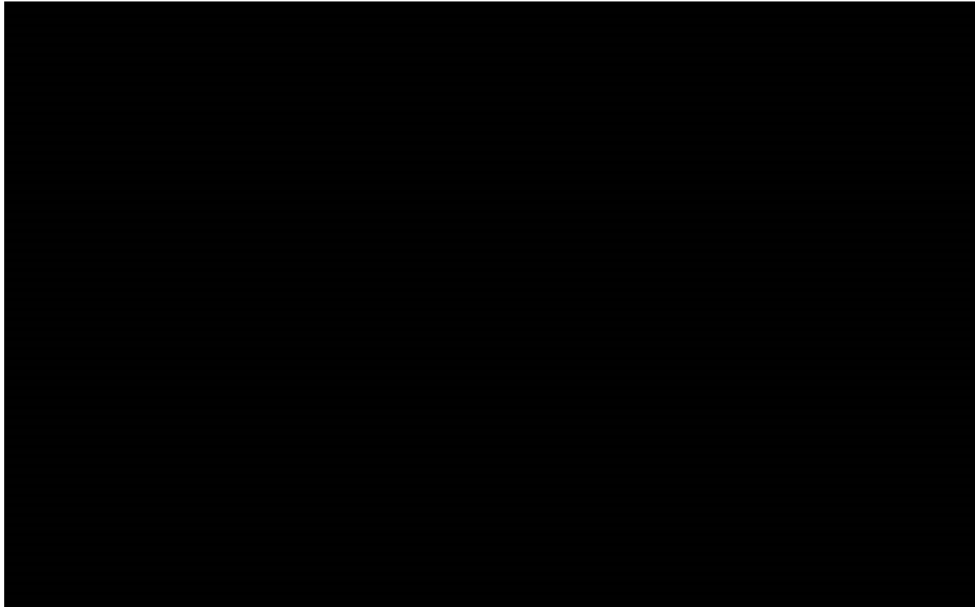
4.3.2. Wyniki ze względu na LY



Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS



Wykres 4.
Krzywe opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz ze wskazaniem miejsca w dokumencie analizy, gdzie znajduje się uzasadnienie dla przyjętego zakresu zmienności. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach. Na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.5, 3.7.7), dla ostatniego ze scenariuszy analizy wrażliwości (K_Add_2) uwzględniającego stosowanie leków dodatkowych, wyniki obejmują zróżnicowanie uzyskanych wartości ze względu na przyjętą perspektywę analizy. Wyniki dla pozostałych scenariuszy przedstawiają wyłącznie wydatki płatnika publicznego stanowiące jednocześnie łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów.

Tabela 67.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR	Horyzont czasowy (██████)	2 lata	Rozdz. 2.6
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
PFS_1	Rozkład krzywych przeżycia:	████████████████████	Rozdz. 3.3.1
PFS_2	████████████████████	████████████████████	
PFS_3	████████████████████	████████████████████	
OS_1	Rozkład krzywych przeżycia:	████████████████████	Rozdz. 3.3.2
OS_2	████████████████████	████████████████████	
TTD_1	Rozkład krzywych przeżycia:	████████████████████	Rozdz. 3.3.3
TTD_2	████████████████████	████████████████████	
U_1	Użyteczności stanów zdrowia (badanie ASCENT, brak uwzględnienia dodatkowego spadku związanego z AE)	Lloyd 2006, uwzględnienie dodatkowego spadku użyteczności związanego z AE	Rozdz. 3.5.1
U_2		Hudgens 2016, uwzględnienie dodatkowego spadku użyteczności związanego z AE	
K_RDI	Względna intensywność dawki dla SAC na podstawie badania ASCENT ████████	100%	Rozdz. 3.6.2
K_CTH_1	Koszt CTH (średni na podstawie udziałów z badania ankietowego)	Najdroższy schemat	Rozdz. 3.7.1.2, 3.7.2.2
K_CTH_2		Najtańszy schemat	
K_Sub_1	Koszt kolejnej linii leczenia	Najdroższy schemat	Rozdz. 3.7.4

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
K_Sub_2	(średni na podstawie udziałów z badania ankietowego)	Najtańszy schemat	
K_Add_1	Leki dodatkowe (nieuwzględnione)	Uwzględnione (wydatki NFZ)	Rozdz. 3.7.7
K_Add_2		Uwzględnione (wydatki NFZ i pacjenta)	

5.2. Wyniki analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz dla jednego scenariusza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, z uwzględnieniem RSS. Wydatki bez uwzględnienia RSS zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.3).

Tabela 68.

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszt [zł]	Koszt leku [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.														
HOR														
DISC														
PFS_1														
PFS_2														
PFS_3														
OS_1														
OS_2														
TTD_1														
TTD_2														
U_1														
U_2														
K_RDI														
K_CTH_1														
K_CTH_2														
K_Sub_1														
K_Sub_2														
K_Add_1														
K_Add_2														

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

[Redacted content]

6. Walidacja

6.1. 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. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. 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 celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozd. B.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono osiem opracowań dotyczących analiz ekonomicznych (Lang 2023 [32], Yamaguchi 2023 [33], Xie 2023 [34], NICE TA819 [35], Trodelvy 25/2022 [36], Chen 2021 [37], Wu 2024 [38] oraz Wang 2024 [39]) porównania SAC z chemioterapią w leczeniu pacjentek z przerzutowym TNBC. W odnalezionych analizach raportowano wartości dotyczące inkrementalnych wyników QALY i/lub LY dla przeprowadzonych porównań.

W przypadku badań Lang 2023 [32], Xie 2023 [34] oraz Wang 2024 [39], dla których dostępne były wyniki w populacji ogólnej oraz w populacji pacjentów bez przerzutów do mózgu, w walidacji wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej pacjentów. Dodatkowo w badaniu Lang 2023 [32] analizy przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem efektywności na podstawie klasycznych krzywych parametrycznych oraz na podstawie modeli krzywych mieszanych. Mając na uwadze metodykę przyjętą w niniejszej analizie (rozd. 3.3) w porównaniu wykorzystano wyniki z analizy Lang 2023 otrzymane na podstawie klasycznych krzywych parametrycznych. Z dokumentu Chen 2021 przeanalizowano wyniki analizy otrzymane na podstawie modelu PSM (model wykorzystany w niniejszej analizie, rozdz. 2.2) dla populacji USA.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki prezentowane w opublikowanych analizach ekonomicznych oraz wyniki niniejszej analizy uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów.

Tabela 69.
Porównanie wyników inkrementalnych QALY oraz LY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy

Analiza	ΔQALY	ΔLY
Niniejsza analiza	█	█
Horyzont dożywotni (10 lat), stopa dyskontowa = 3%		
Niniejsza analiza	█	█
Lang 2023 [32]	0,262	0,337
Stopa dyskontowa = 2%		
Niniejsza analiza	█	█
Yamaguchi 2023 [33]	0,414	b.d.
Horyzont dożywotni (10 lat), stopa dyskontowa = 3%		
Niniejsza analiza	█	█
Xie 2023 [34]	0,2340	0,3175
Horyzont dożywotni (10 lat), stopa dyskontowa = 3,5%		
Niniejsza analiza	█	█
NICE TA819 [35]	≈ 0,5 ^a	b.d.
Horyzont dożywotni (10 lat), brak dyskontowania		
Niniejsza analiza	█	█
Trodelvy 25/2022 [36]	b.d.	0,41
Horyzont = 5 lat, stopa dyskontowa = 3%		
Niniejsza analiza	█	█
Chen 2021 [37]	0,35	0,41
Horyzont dożywotni (10 lat), stopa dyskontowa = 5%		
Niniejsza analiza	█	█
Wu 2024 [38]	0,431 ^b	b.d.
Horyzont dożywotni (10 lat), stopa dyskontowa = 5%		
Niniejsza analiza	█	█
Wang 2024 [39]	0,25	0,31

b.d. – brak danych

a) wartość sczytana z wykresu

b) wartość wyznaczona na podstawie raportowanej w analizie ΔQALM (ang. Quality Adjusted Life Months)



[REDACTED]

6.3. 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.

Odnaleziono 6 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, w których zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby i/lub przeżycia całkowitego (Kalinsky 2023 [40] oraz pełny jej tekst Kalinsky 2024 [41], Reinisch 2023 [42], Loirat 2023 [43], Hanna 2024 [44], Caputo 2024 [45] oraz De Moura 2024 [46]).

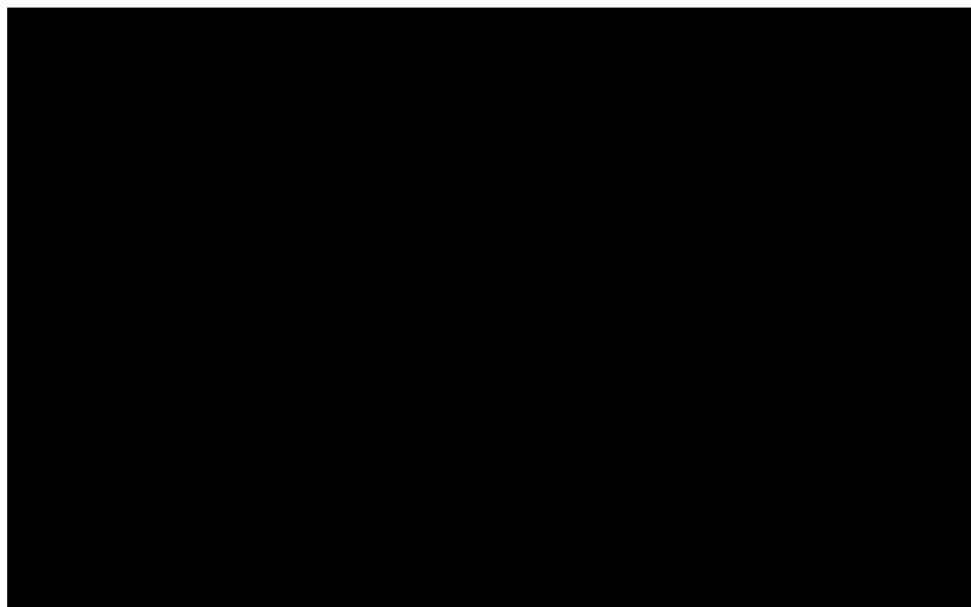
[REDACTED]

[REDACTED]

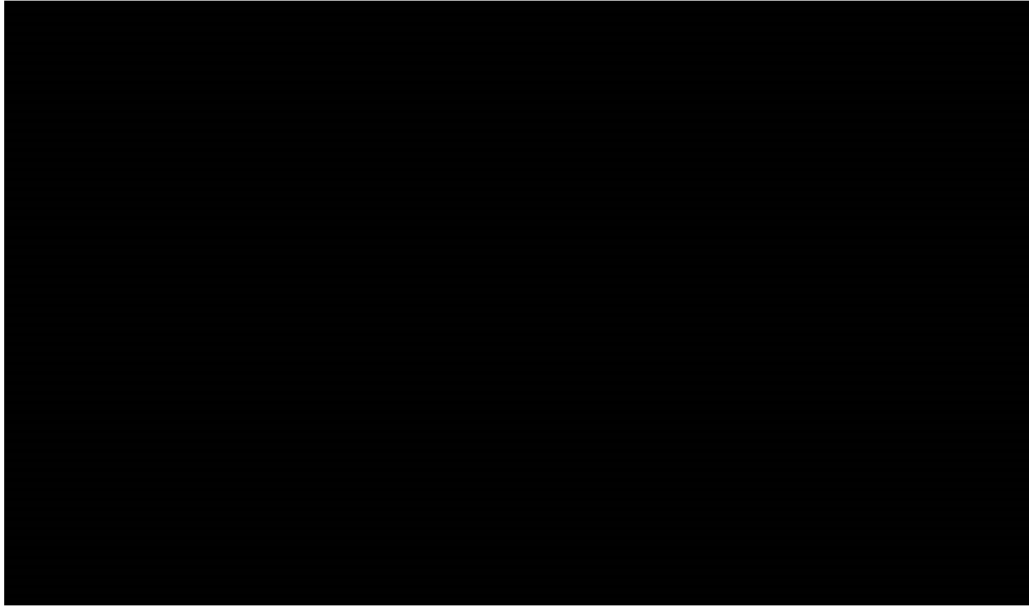
Należy podkreślić, że odniesienie wyników zidentyfikowanych badań obserwacyjnych do krzywej uwzględnionej w niniejszej analizie na podstawie danych z badania ASCENT należy traktować z ostrożnością. W pięciu badaniach obserwacyjnych podano informację o włączeniu pacjentów w gorszym stanie sprawności (≥ 2 wg ECOG u 3,5%–17% chorych), podczas gdy w badaniu ASCENT 100% populacji stanowili pacjenci w stanie sprawności 0–1 wg ECOG.

Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku o finansowanie Trodelvy® ze środków publicznych w populacji docelowej, na stronie AOTMiT opublikowano dla tego leku raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności (TLI), objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego [47]. W raporcie na podstawie udostępnionych przez NFZ danych klinicznych pacjentów leczonych ocenianą technologią w ramach programu lekowego B.9.FM. przeprowadzono ocenę skuteczności dla SAC. Analizie poddano dane 417 pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego B.9.FM. W oparciu o zebrane dane mediana przeżycia całkowitego wyniosła ok. 11 miesięcy natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji ok. 5 miesięcy. W opublikowanym raporcie zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego i uwzględniono je w walidacji zewnętrznej. [REDACTED]

Rysunek 6.
Walidacja zewnętrzna, przeżycie całkowite



Rysunek 7.
Walidacja zewnętrzna, przeżycie wolne od progresji choroby



7. Podsumowanie

Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia SAC jest terapią droższą niż CTH, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych. Uzyskane w analizie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności znajdują się

powyżej wartości progu opłacalności. Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w ramach jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu zmniejszenia kosztów terapii SAC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDACTED]

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że możliwe do stosowania schematy chemioterapii u chorych z populacji docelowej należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania ale przy jednocześnie niezadowalającej skuteczności terapeutycznej. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowym przeanalizowaniu wyników w zakresie efektów zdrowotnych.

[REDACTED] W tym kontekście dostęp do terapii SAC jest wysoce pożądanym przez chorych z zaawansowanym, potrójnie ujemnym rakiem piersi. Mając na uwadze powyższe wyniki oraz fakt, iż SAC jest technologią innowacyjną (SAC jest obecnie finansowany w programie lekowym jako lek o wysokim poziomie innowacyjności), należy rozważyć dalsze finansowanie preparatu Trodelvy® wśród pacjentów z analizowanej populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- 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. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ASCENT. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania terapii dla SAC i CTH modelowane są na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w modelu globalnym na podstawie danych surowych z randomizowanego badania ASCENT. Badanie ASCENT jest również źródłem danych dla określenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
- Nie zidentyfikowano polskich źródeł danych pozwalających na określenie wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, z tego względu zastosowano wartości z dostępnych zagranicznych źródeł literaturowych.
- Udziały schematów stosowanych w ramach CTH (ramię komparatora) oraz udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o dane uzyskane z otrzymanego badania ankietowego.
- W obliczeniach koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja choroby. W praktyce klinicznej kolejna linia leczenia może rozpoczynać się przed wystąpieniem progresji choroby, np. gdy wcześniejsze leczenie zostanie przerwane z innych powodów.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM :Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).

Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z uwzględnieniem modelu globalnego otrzymanego od Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Pod względem struktury model ten nie odbiega od standardowo wykorzystywanych modeli ekonomicznych służących do porównywania technologii medycznych stosowanych u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową.

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, że dwa parametry tejże charakterystyki, tj. wiek oraz odsetek kobiet, nie wpływają na końcowe wyniki analizy lub ich wpływ jest znikomy. Zgodnie ze strukturą obliczeń modelu globalnego parametry te służą do określenia bazowego ryzyka zgonu w populacji ogólnej, zaś w obliczeniach przyjmuje się, że ryzyko zgonu w danym cyklu w populacji docelowej nie może być niższe, niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej. Ryzyko zgonu w populacji docelowej analizy jest znacznie wyższe niż w populacji ogólnej.

W przypadku danych o masie ciała oraz powierzchni ciała, dane z badania klinicznego ASCENT () można zestawić z analogicznymi danymi opublikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny dotyczącymi populacji ogólnej [48, 49]. Zgodnie z nimi wśród polskich kobiet od 30 r.ż. wartości tych parametrów wynoszą 65-71 kg oraz 1,71-1,76 m² (w zależności od grupy wiekowej), . Kobiety stanowią niemal całość chorych z populacji docelowej, co potwierdzają również dane o zapadalności na raka piersi w Polsce [8].

Ograniczeniem dla niniejszej analizy może być fakt, że model ekonomiczny opiera się o wyniki jednego badania klinicznego. Odnaleziono 6 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, w których zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby i/lub przeżycia całkowitego (Kalinsky 2023 [40] oraz pełny jej tekst Kalinsky 2024 [41], Reinisch 2023 [42], Loirat 2023 [43], Hanna 2024 [44], Caputo 2024 [45] oraz De Moura 2024 [46]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy podkreślić, że odniesienie wyników zidentyfikowanych badań obserwacyjnych do krzywej uwzględnionej w niniejszej analizie na podstawie danych z badania ASCENT należy traktować z ostrożnością. W pięciu badaniach obserwacyjnych podano informację o włączeniu pacjentów w gorszym stanie sprawności (≥ 2 wg ECOG u 3,5%–17% chorych), podczas gdy w badaniu ASCENT 100% populacji stanowili pacjenci w stanie sprawności 0–1 wg ECOG. Warto podkreślić, że badanie ACSENT to randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy, w którym bezpośrednio porównano SAC z CTH. Jest to duże badanie (267 pacjentów w grupie SAC oraz 262 pacjentów w grupie CTH) o niskim ryzyku błędu systematycznego, które było podstawą rejestracji leku w analizowanej populacji docelowej. Tymczasem wśród odnalezionych badań klinicznych trudno wskazać, jedno z nich jako najodpowiedniejsze. Zatem wykorzystanie badania ASCENT należy uznać za najbardziej wiarygodne podejście.

W świetle dostępnych danych jako mocną stroną modelu globalnego można uznać możliwie szeroką analizę danych klinicznych, która posłużyła do określenia parametrów dla różnych rozkładów parametrycznych do krzywych z badania klinicznego oraz dodatkowo uzyskane wyniki konsultowane były z klinicystami w ramach prac nad modelem globalnym. Na koniec warto zaznaczyć, że końcowe wyniki są stabilne w przypadku zmiany danych wejściowych dotyczących efektywności (uwzględnione rozkłady parametryczne dla krzywych przeżycia).

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia, które byłyby możliwe do wykorzystania w obliczeniach analizy. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z badania ASCENT zakładając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS między SAC i CTH oraz brak zróżnicowania w stanie PD zgodnie z rekomendacjami autorów modelu globalnego. Alternatywnie uwzględniono dane badania Lloyd 2006 [15] oraz Hudgens 2016 [18]. Na różne wartości użyteczności w stanie PFS określone na podstawie badania ASCENT wpływa występowanie zdarzeń niepożądanych, w związku z tym w scenariuszu podstawowym zdecydowano o braku dodatkowego naliczania spadków użyteczności spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi. W przypadku wartości użyteczności dla stanu PFS określonych na podstawie danych literaturowych nie wpływa występowanie zdarzeń niepożądanych, dlatego dla scenariuszy analizy wrażliwości U_1 oraz U_2 uwzględniono dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi.

Udziały schematów CTH stosowanych aktualnie w polskiej praktyce klinicznej określono na podstawie otrzymanych od Zamawiającego wyników badania ankietowego [3]. Jak każde badanie ankietowe, związane jest ono m.in. z ryzykiem uzyskania wyników, które nie będą odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w skali kraju. Z drugiej strony warto zaznaczyć, że liczebność ankietowanej próby była wysoka (██████████), co zmniejsza ryzyko, że obliczone w ramach odpowiedzi na zadanie pytania średnie odsetki są przeszacowanie lub niedoszacowanie. Również wpływ skrajnych odpowiedzi na wartości średnie jest tym niższy, im większa próba badania.

W niniejszej analizie zakłada się, że średnia skuteczność CTH jest taka, jak w badaniu klinicznym ASCENT, pomimo tego że w badaniu tym stosowano inne schematy, niż stosuje się w polskiej praktyce klinicznej. Częściowym potwierdzeniem tego założenia są dane z badania ASCENT, gdzie skuteczność wszystkich 4 schematów wchodzących w skład CTH jest porównywalna. Dane te zostały przedstawione w ramach analizy klinicznej [2] oraz w dokumencie stanowiącym załącznik do modelu globalnego [7]. Zgodnie ze szczegółową analizą danych klinicznych różnice w zakresie OS i PFS nie są istotne statystycznie między pojedynczymi lekami wchodzącymi w skład CTH.

Jednym z czynników mogących mieć wpływ na niepewność co do końcowych wyników analizy jest koszt CTH w ramieniu komparatora oraz w kolejnych liniach leczenia. Jak wskazały analizy wrażliwości, zmiana kosztu CTH poprzez uwzględnienie najtańszego / najdroższego schematu nie zmienia wnioskowania, również zmiana ilościowa wyników jest niewielka. Ze względu na metodę określenia efektywności, uwzględnienie innych schematów leczenia w ramach CTH nie wpływa na wyniki w zakresie efektywności.

Wyniki przeprowadzonej analizy w formie analizy kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-efektywności wskazały, że wartości współczynników ICUR oraz ICER znajdują się powyżej wartości obowiązującego progu opłacalności. Jednakże interpretując wyniki analizy warto mieć na uwadze, co zaznaczono we wnioskach analizy, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii standardowej u chorych z populacji docelowej należą do terapii o bardzo niskim koszcie stosowania. Jednocześnie schematy te charakteryzują się niezadowalającą skutecznością terapeutyczną. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowym przeanalizowaniu wyników w zakresie efektów zdrowotnych. ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████ Mając na uwadze powyższe wyniki oraz fakt, iż SAC jest technologią innowacyjną (SAC jest obecnie finansowany w programie lekowym jako lek o wysokim poziomie innowacyjności), należy rozważyć dalsze finansowanie preparatu Trodelvy® wśród pacjentów z analizowanej populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. ██████████ (2024) Analiza problemu decyzyjnego. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®) w terapii zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi. HTA Consulting.
2. ██████████ (2024) Analiza kliniczna. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®) w terapii zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi. HTA Consulting.
3. ██████████
4. ChPL Trodelvy. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf.
5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, i in. (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(16):1529–1541.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
7. Cost-effectiveness Model of Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) in Metastatic Triple-negative Breast Cancer.
8. ██████████ (2024) Analiza wpływu na budżet. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®) w terapii zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi. HTA Consulting.
9. (2016) Wytyczne Oceny Technologii Medycznych. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
10. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021. 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-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>.
11. (2023) Trwanie życia w 2022 roku. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>.
12. 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.
13. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
14. Launois RJ, Reboul-Marty JM, Bonnetterre J. (1997) [A medico-economic evaluation of second line chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison between docetaxel, paclitaxel, and vinorelbine]. *Bull Cancer* 84(7):709–721.
15. 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.
16. Frederix GWJ, Quadri N, Hövels AM, Wetering FT van de, Tamminga H, Schellens JHM, Lloyd AJ. (2013) Utility and Work Productivity Data for Economic Evaluation of Breast Cancer Therapies in the Netherlands and Sweden. *Clinical Therapeutics* 35(4):e1–e7.
17. 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.
18. 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 Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and a Cross-Sectional Patient Survey. *Value in Health* 19(3):A157.
19. Jassem J, Krzakowski M. Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf.

20. [REDACTED]
21. [REDACTED]
22. IkarPro. Dostęp: <https://www.ikarpro.pl/pl/#/>.
23. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r. NFZ Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8612.html>.
24. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-492024dgl,7770.html>.
25. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 175/2023 DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr1752023dgl,7728.html>.
26. Informator o zawartych umowach przez Oddziały Wojewódzkie NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01>.
27. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL 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-102024dgl,7750.html>.
28. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-572023dsoz,7643.html>.
29. Statystyki JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
30. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542024dsoz,7775.html>.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>.
32. Lang Y, Chai Q, Tao W, Liao Y, Liu X, Wu B. (2023) Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Breast* 68:173–180.
33. Yamaguchi M, Maeda T, Morimoto K, Chen W, Moriwaki K, Shimosuma K. Cost-Effectiveness Analysis of Sacituzumab Govitecan As Second-Line Treatment for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in Japan. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2023-3667/124959>.
34. Xie J, Li S, Li Y, Li J. (2023) Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with relapsed or refractory metastatic triple-negative breast cancer. *BMC Health Serv Res* 23(1):706.
35. Single Technology Appraisal. Sacituzumab govitecan for treating unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer after 2 or more therapies [ID3942] Committee Papers. [NICE TA 819]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta819/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11191563901>.
36. Trodelyv (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Opracowanie analityczne [TLI 25/2022]. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Trodelyv_25_2022_BIP.pdf.
37. Chen J, Han M, Liu A, Shi B. (2021) Economic Evaluation of Sacituzumab Govitecan for the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in China and the US. *Front. Oncol.* 11:734594.
38. Wu Y, Hu S, Liu X, Chen Y, Luan J, Wang S. (2024) Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus single-agent chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: a trial-based analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 22(1):32.
39. Wang L, Liu L, Zhang Z, Li F, Ruan Y, He Y, Huang J, Zheng X. (2024) Cost-effectiveness of Sacituzumab Govitecan versus Single-agent Chemotherapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer in China. *Clinical Breast Cancer* S1526820924001101.
40. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Ntalla I, Stwalley B, Sjekloca N, Lai C, Kaushiva A, Taylor AJ, Nanda R. (2023) Real-world (RW) use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan (SG) for second-line (2L) and later treatment of metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract and Poster #FPN393P presented at ESMO 2023. *Annals of Oncology* 34:S345–S346.

41. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Bhave MA, Ntalla I, Lai C, Sjekloca N, Stwalley B, Stokes M, Taylor A, Nanda R. (2024) Real-world use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan for second-line and later-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*.
42. Reinisch M, Bruzas S, Spoenlein J, Shenoy S, Traut A, Harrach H, Chiari O, Cremer E, Ataseven B, Gubelt L, Kuemmel S. (2023) Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breast cancer centre in Germany. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231200454.
43. Loirat D, De Moura A, Korbi S, Kiavue N, Escalup L, Desmaris R, Cabel L, Vaflard P, Cottu PH, Pierga J-Y, Bidard F, Vaillant S, Acramel A. (2023) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer: Efficacy -with a focus on brain metastases- and toxicity in a real-world cohort. Abstract and Poster #216P presented at ESMO BC 2023.
44. Hanna L, Merrick S, Ghose A, Yang D, Phillips E, Chopra NR, Ross K, Boh Z, Swampillai E, Robinson T, Germain L, Atkinson C, Konstantis AA, Riddle P, Cresti N. (2023) Hanna D, Merrick S, Ghose A, Yang D, Phillips E, Chopra NR, Ross K, Boh ZY, Swampillai A, Robinson T, Germain L, Atkinson C, Konstantis AA, Riddle P, Cresti N, i in. (2023) 232P Real-world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. Abstract and Poster #232P presented at ESMO BC 2023. *ESMO Open* 8(1).
45. Caputo R, Buono G, Piezzo M, Martinelli C, Cianniello D, Rizzo A, Pantano F, Staropoli N, Cangiano R, Turano S, Paris I, Nuzzo F, Fabi A, De Laurentiis M. (2024) Sacituzumab Govitecan for the treatment of advanced triple negative breast cancer patients: a multi-center real-world analysis. *Front Oncol* 14:1362641.
46. De Moura A, Loirat D, Vaillant S, Korbi S, Kiavue N, Bello Roufai D, Escalup L, Desmaris R, Vaflard P, Cottu P, Pierga J-Y, Bidard F-C, Cabel L, Acramel A. (2024) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases. *Breast Cancer* 31(4):572–580.
47. (2024) Raport z oceny efektywności oraz jakości leczenia technologią lekową o wysokim poziomie innowacyjności, objętej refundacją w ramach Funduszu Medycznego. Trodelvy (sacytuzumab gowitekan) we wskazaniu zgodnym z zapisami programu lekowego B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50). AOTMiT Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/Raportzocenyefektywno%C5%9BciTLI/2024%2007%2025%20WS%20425%204%202024%202%20Trodelvy%20ocena%20efektywno%C5%9Bci%20BIP.pdf>.
48. (2011) Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
49. (2016) Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>.
50. Strona internetowa: PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (28.3.2024).
51. Strona internetowa : Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/>.
52. Strona internetowa: BIP Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/>.
53. Strona internetowa: National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
54. Strona internetowa: ISPOR. Dostęp: <https://www.ispor.org/home>.
55. Strona internetowa: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac>.
56. Strona internetowa: Canada's Drug and Health Technology Agency. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
57. Strona internetowa: Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
58. 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.
59. Kampen RJW van, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, Boer M de, Dercksen MW, Berkmortel F van den, Smilde TJ, Wouw AJ van de, Peters FPJ, Riel JMG van, Peters N a. JB, Tjan-Heijnen VCG, Joore MA. (2017) Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Eur J Cancer* 79:238–246.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba pacjentów z populacji docelowej – dane z analizy wpływu na budżet.....	18
Tabela 2.	Rozpowszechnienie schematów CTH	18
Tabela 3.	Rozpowszechnienie schematów CTH stosowanych w kolejnych liniach	19
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej.....	25
Tabela 5.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)	26
Tabela 6.	Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych – SAC	29
Tabela 7.	Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych - CTH	29
Tabela 8.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS	29
Tabela 9.	Rozkładów krzywych parametrycznych uwzględnione w analizie - PFS	30
Tabela 10.	Parametryczne krzywe OS dla SAC rozważane w modelu	31
Tabela 11.	Parametryczne krzywe OS dla CTH rozważane w modelu	31
Tabela 12.	Obliczone OS na podstawie parametrycznych krzywych – SAC	32
Tabela 13.	Obliczone OS na podstawie parametrycznych krzywych – CTH	32
Tabela 14.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS	33
Tabela 15.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie - OS	33
Tabela 16.	Statystyki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD	35
Tabela 17.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie - TTD.....	36
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	37
Tabela 19.	Wartości użyteczności z badania ASCENT	37
Tabela 20.	Wartości użyteczności z publikacji Brown 2001 oraz Launois 1996	38
Tabela 21.	Parametry i ich wartości pochodzące z badania Lloyd 2006 służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia	39
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z AE na podst. publikacji Lloyd 2006	39
Tabela 23.	Wartości użyteczności z publikacji Frederix 2013	39
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2014	40
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z badania Hudgens 2016	40
Tabela 26.	Spadki użyteczności związane z AE raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeszukania	41
Tabela 27.	Spadki użyteczności związane z AE uwzględnione w modelu globalnym	41
Tabela 28.	Odsetek odpowiedzi na leczenie	42
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych raportowanych w zidentyfikowanych źródłach.....	43
Tabela 30.	Użyteczności stanów zdrowia – warianty uwzględnione w analizie	44
Tabela 31.	Dawkowanie SAC.....	44
Tabela 32.	Dawkowanie schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	45
Tabela 33.	Względna intensywność dawki SAC i leków uwzględnionych w ramach CTH w niniejszej analizie	46
	47
	48
Tabela 36.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach CTH na podstawie dostępnych źródeł danych	48
Tabela 37.	Koszt schematów chemioterapii	49
Tabela 38.	Wycena punktu dla produktu <i>Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi w roku 2024</i>	50

Tabela 39.	Koszt podania SAC	50
Tabela 40.	Wycena punktu dla analizowanych zakresów w roku 2024	51
Tabela 41.	Koszty podania leków z katalogu chemioterapii	51
Tabela 42.	Tygodniowy koszt podania uwzględnionych schematów CTH	51
Tabela 43.	Tygodniowy koszt schematów chemioterapii.....	52
Tabela 44.	Tygodniowy łączny (leki + podanie leków) koszt schematów chemioterapii – scenariusze analizy	52
Tabela 45.	Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w PL B.9	53
Tabela 46.	Wycena punktu dla produktu <i>Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skierowanym</i> w roku 2024.....	53
Tabela 47.	Koszt monitorowania CTH.....	54
Tabela 48.	Wycena punktu dla zakresu <i>Świadczenia w zakresie onkologii</i> w roku 2024.....	54
Tabela 49.	Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia	54
Tabela 50.	Koszt monitorowania kolejnych linii leczenia po progresji choroby.....	55
Tabela 51.	Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2022	56
Tabela 52.	Wycena punktu dla zakresu świadczeń <i>ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA</i> (kod zakresu: 03.4240.030.02).....	59
Tabela 53.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie statystyk JGP NFZ.....	59
Tabela 54.	Koszty zdarzeń niepożądanych wykorzystane w analizie	60
Tabela 55.	Tygodniowy koszt kolejnej linii leczenia po progresji choroby	61
Tabela 56.	Koszt opieki terminalnej.....	62
Tabela 57.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	62
Tabela 58.	Rozpowszechnienie leków w leczeniu dodatkowym.....	63
Tabela 59.	Dawkowanie leków w leczeniu dodatkowym	63
Tabela 60.	Koszt substancji w leczeniu dodatkowym na podstawie obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych	64
Tabela 61.	Dawkowanie i koszt jednostkowy leków w leczeniu dodatkowym	65
Tabela 62.	Uwzględniony w analizie tygodniowy koszt leczenia dodatkowego.....	65
	66
	67
	67
	67
	67
Tabela 67.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	71
Tabela 68.	73
Tabela 69.	Porównanie wyników inkrementalnych QALY oraz LY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy	76
Tabela 70.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	92
	95
Tabela 72.	Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS.....	95
	96
Tabela 74.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS	100
Tabela 75.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	103
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	103
Tabela 77.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	104
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CADTH, SMS).....	104
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed.....	107
Tabela 80.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia	107
Tabela 81.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy	109

Tabela 82. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego 110

..... 112

..... 113

..... 113

..... 113

..... 114

..... 114

..... 115

..... 115

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS 68

Wykres 2. Krzywe opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS 69

Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS 70

Wykres 4. Krzywe opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS 70

..... 97

..... 97

..... 98

..... 99

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach 15

Rysunek 2. Parametryczne krzywe PFS dla SAC rozważane w modelu 28

Rysunek 3. Parametryczne krzywe PFS dla CTH rozważane w modelu 28

Rysunek 4. Parametryczne krzywe TTD dla SAC rozważane w modelu 34

Rysunek 5. Parametryczne krzywe TTD dla CTH rozważane w modelu 35

Rysunek 6. Walidacja zewnętrzna, przeżycie całkowite 78

Rysunek 7. Walidacja zewnętrzna, przeżycie wolne od progresji choroby 79

Rysunek 8. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA 106

Rysunek 9. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA 108

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 70.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3 i 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. B.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2-3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
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 / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 2.9 Rozdz. 4-4.3
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Okoliczności nie zachodzą W badaniu klinicznym ASCENT wykazano wyższość interwencji ocenianej względem komparatora
§ 5.7	
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. 2.10 Rozdz. 4-4.3
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.5.1 Rozdz. B.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
	Rozdz. 4.3
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
	Rozdz. 2.5 Rozdz. 4-4.3
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.6 Rozdz. 4-4.3
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
	Rozdz. B.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Wyniki ekonomiczne

[Redacted content]

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

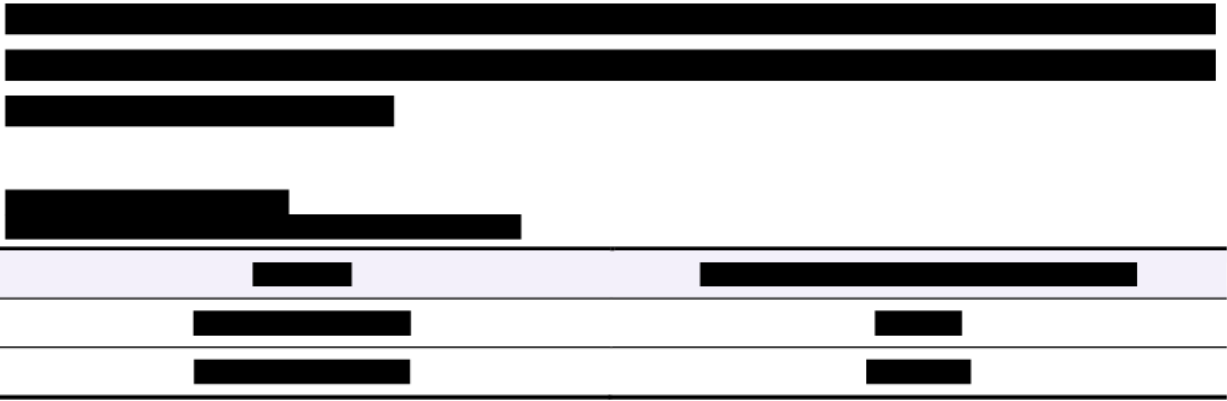
[Redacted content]

Współczynnik ICUR określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SAC zamiast CTH wynosi 879 304 zł. Współczynnik ICER określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania SAC zamiast CTH wynosi 647 171 zł.

Tabela 72.
Współczynniki analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SAC vs CTH
ICUR	879 304 zł
ICER	647 171 zł

[Redacted content]



A.1.2. Analiza probabilistyczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości ze względu na QALY oraz LY. Wyniki przedstawiono w postaci graficznej na płaszczyźnie opłacalności oraz w postaci krzywych opłacalności.

A.1.2.1 WYNIKI ZE WZGLĘDU NA QALY



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

A.1.2.2 WYNIKI ZE WZGLĘDU NA LY

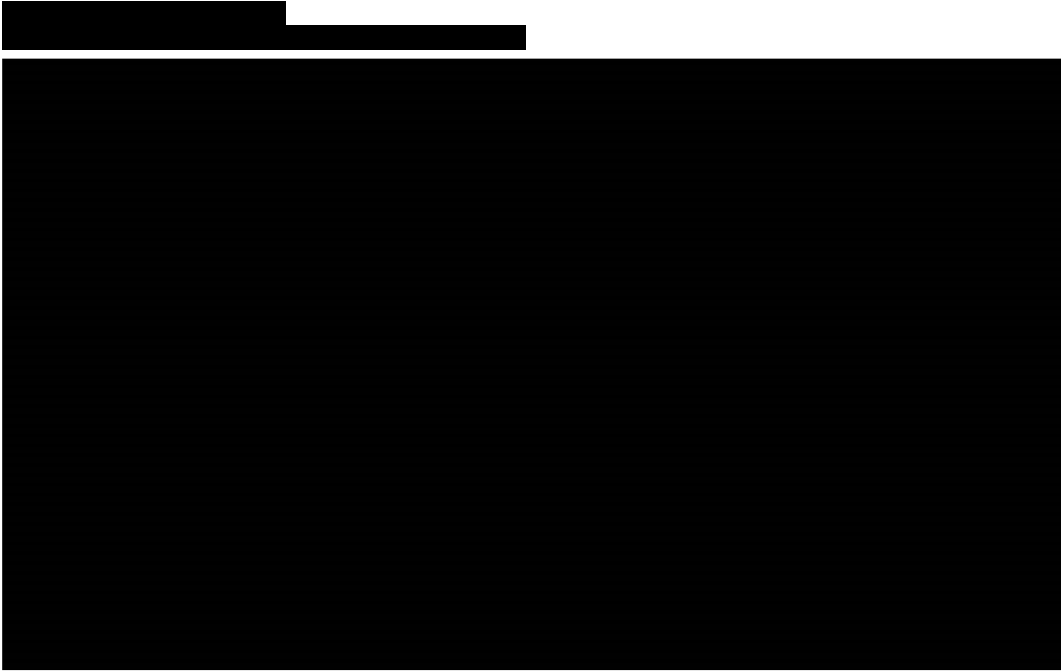
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



A.1.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Tabela 74.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszt [zł]	Koszt leku [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
HOR	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
DISC	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
PFS_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
PFS_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
PFS_3	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
OS_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
OS_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
TTD_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
TTD_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
U_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
U_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_RDI	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_CTH_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_CTH_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_Sub_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszt [zł]	Koszt leku [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	Koszt [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
K_Sub_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_Add_1	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████
K_Add_2	████	████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks B.

B.1. Strategie wyszukiwania

B.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [50],
- Cochrane [51],
- AOTMiT [52],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [53],
- ISPOR (MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed) [54],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [55],
- CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*) [56],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [57].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 75). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane (Tabela 76, Tabela 77).

Tabela 75.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – sacituzumab govitecan; • Populacja dorosłych pacjentów z zaawansowanym TNBC; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż sacituzumab govitecan; • Jednostka chorobowa inna niż zaawansowany TNBC; • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia.

Tabela 76.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	Trodelvy OR Sacituzumab Govitecan	370
#2	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 822 765

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	20
Data przeszukania: 13 czerwca 2024		

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	Trodelvy OR Sacituzumab Govitecan	138
#2	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	126 656
#3	#1 AND #2	7
Data przeszukania: 13 czerwca 2024		

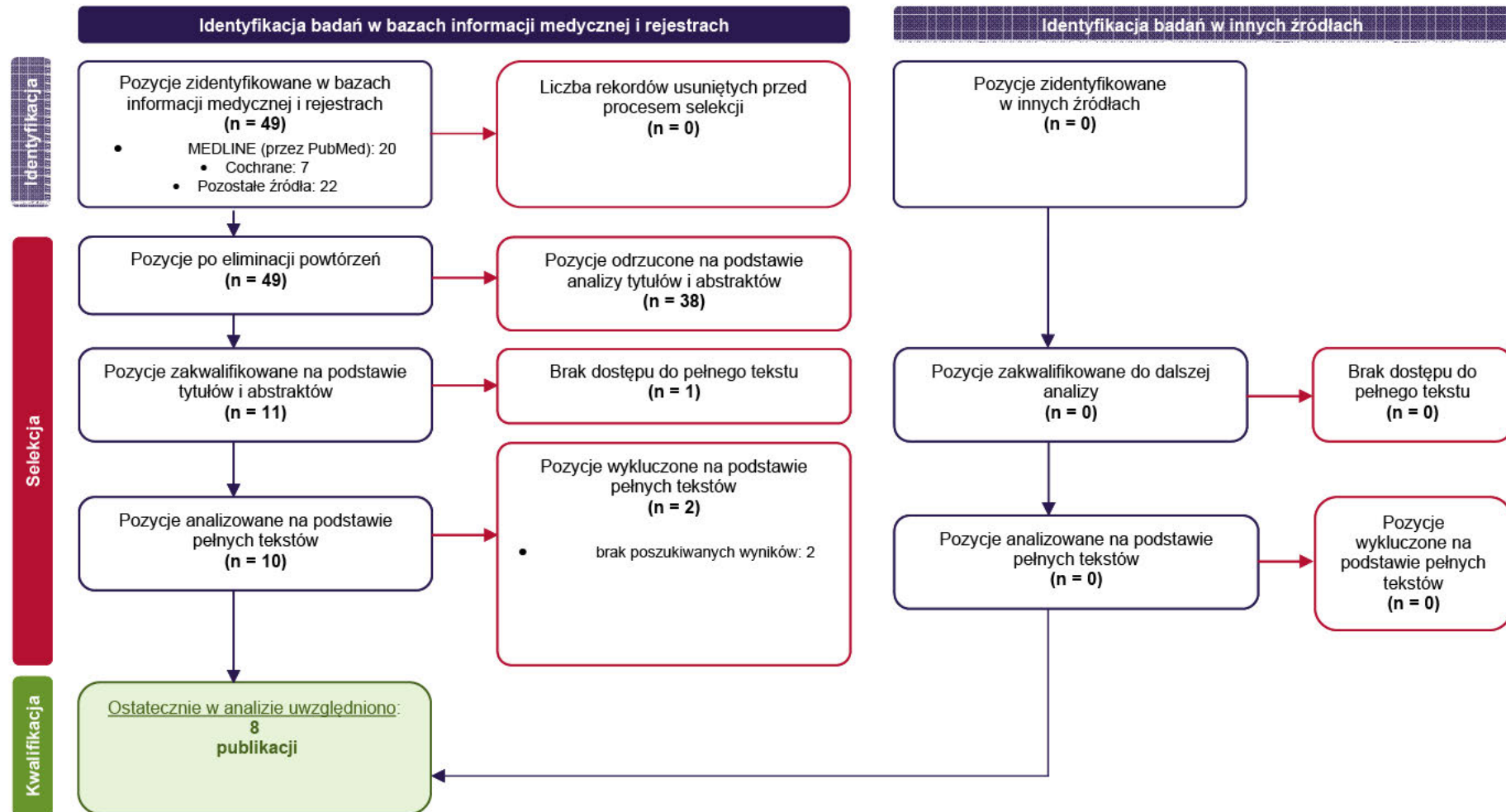
Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CADTH, SMS)

Baza danych	Słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Trodelvy	1	1
	Sacytuzumab Gowitekan	1	1
NICE	Trodelvy	3	1
	Sacituzumab Govitecan	9	1
ISPOR	Trodelvy	0	0
	Sacituzumab Govitecan	6	1
PBAC	Trodelvy	1	0
	Sacituzumab Govitecan	1	0
CADTH	Trodelvy	3	0
	Sacituzumab Govitecan	3	0
SMS	Trodelvy	3	0
	Sacituzumab Govitecan	3	0
Łącznie (niepowtarzające się)		22	3
Data przeszukania: 13 czerwca 2024			

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 49 pozycji: 20 pozycji zostało odnalezionych w bazie PubMed, 7 pozycji w bazie Cochrane, zaś 22 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Na podstawie pełnych tekstów przeanalizowano 10 odnalezionych pozycji. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 8).

Rysunek 8. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



B.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym Medline). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 14.05.2024 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania oraz liczba trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#3 AND #4	256
#4	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	49 860
#3	#1 AND #2	129 292
#2	metastatic OR secondary OR inoperable OR unresectable OR advanced OR "stage 4" OR "stage IV" OR "stage 3" OR "stage III" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC"	2 994 108
#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"	490 214
Data przeszukania: 14.05.2024		

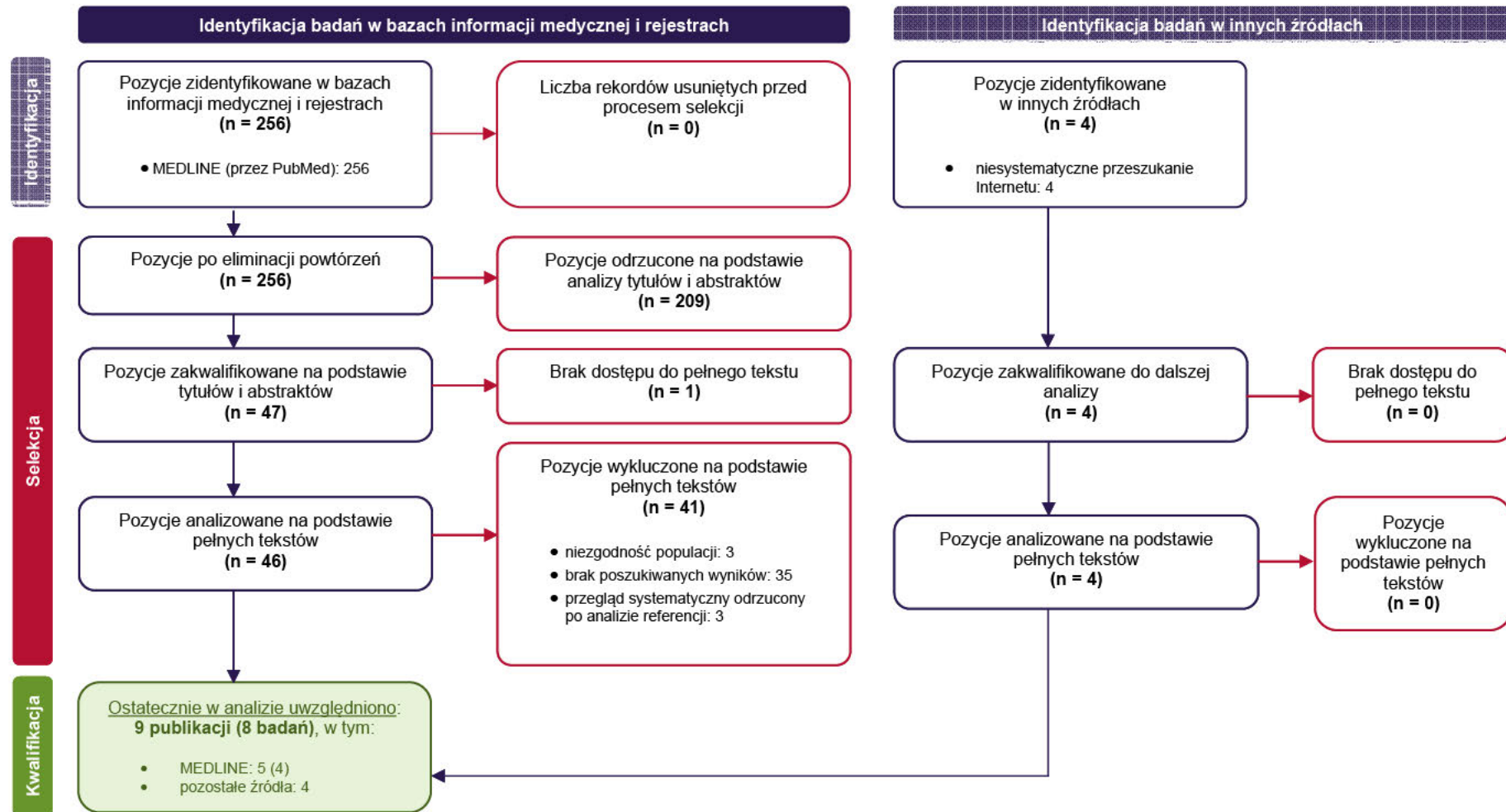
W wyniku systematycznego przeszukania bazy informacji medycznych odnaleziono 256 publikacji. Ich selekcję przeprowadzono wykorzystując kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono poniżej (Tabela 80). Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 209 publikacji, a 47 pozycji włączono do analizy na podstawie pełnych tekstów. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 43 publikacje. Dodatkowo w ramach przeszukania niesystematycznego odnaleziono 4 publikacje.

Tabela 80.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z zaawansowanym rakiem piersi; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badana populacja <20 pacjentów; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Na poniższym rysunku przedstawiono sposób selekcji odnalezionych publikacji dotyczących użyteczności.

Rysunek 9. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 81.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy

Publikacja	Badana grupa	Kraj	Metody pomiaru	Cel badania
Brown 2001 [13] Hutton 1996 [12]	Pielęgniarki	USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi.
Launois 1997 [14]	Pielęgniarki	Francja	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w II linii leczenia przerzutowego raka piersi.
Lloyd 2006 [15]	100 osób	Anglia, Wali	SG	SG, Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w MBC oraz 6 najczęściej występujących toksyczności. Stany zdrowia wyróżnione przez badaczy w oparciu o przegląd literatury oraz wywiadów z ekspertami w zakresie uwzględnionego problemu.
Frederix 2013 [16]	200 osób	Szwecja, Holandia	TTO	Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w zaawansowanym BC oraz 7 zdarzeń niepożądanych. Stany zdrowia zostały opracowane i zwalidowane w oparciu o pogłębione wywiady z kobietami z zaawansowanym BC i ekspertami.
Hudgens 2014 [17]	1102 pacjentów	Badanie wieloośrodkowe	EORTC QLQ-C30	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
Hudgens 2016 [18]	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.
Lambert 2016 [58]	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.
Kampen 2017 [59]	96 pacjentów	Holandia	EQ-5D	Ocena ekonomiczna bewacyzumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2-...

B.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 82.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Państwo	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Lang 2023 [32]	USA	Dorośli z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC z nawrotem lub opornością po co najmniej dwóch liniach leczenia CTH	SAC vs CTH	PSM, CUA	10 lat, 1 tydzień	Płatnika publicznego	<p><u>Klasyczne dopasowanie</u></p> <p>Wszyscy pacjenci: $\Delta QALY = 0,262$ $\Delta LY = 0,337$, Pacjenci bez przerzutów do mózgu: $\Delta QALY = 0,413$ $\Delta LY = 0,329$</p> <p><u>Model krzywych mieszanych (MCM, ang mixture cure model)</u></p> <p>Wszyscy pacjenci: $\Delta QALY = 1,970$ $\Delta LY = 0,587$, Pacjenci bez przerzutów do mózgu: $\Delta QALY = 2,135$ $\Delta LY = 1,279$</p>	3%
Yamaguchi 2023 [33]	Japonia	Pacjenci z przerzutowym TNBC	SAC vs CTH	PSM, CUA	Dożywni, b.d.	Płatnika publicznego	$\Delta QALY = 0,414$	2%
Xie 2023 [34]	USA	Pacjenci z przerzutowym TNBC	SAC vs CTH	Model decyzyjno-analityczny (mikrosymulacja), CUA	10 lat, 21 dni	Płatnika publicznego	<p>Wszyscy pacjenci: $\Delta QALY = 0,2340$ $\Delta LY = 0,3175$, Pacjenci bez przerzutów do mózgu: $\Delta QALY = 0,2633$ $\Delta LY = 0,3440$</p>	3%

Autor, rok	Państwo	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE TA819 [35]	Wielka Brytania	Dorośli z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC z nawrotem lub opornością po co najmniej dwóch liniach leczenia CTH	SAC vs CTH	PSM, CUA	10 lat, 1 tydzień	Płatnika publicznego	$\Delta QALY \approx 0,5^a$	3,5%
Trodelvy 25/2022 [36]	Polska	Nieresekcyjny lub przerzutowy TNBC u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie	SAC vs CTH	Model oparty na przeżyciach (odczyt i rekonstrukcja danych z krzywej Kaplana-Meiera)	Dożywni, b.d.	Płatnika publicznego	$\Delta LY = 0,41$	Brak dyskontowania
Chen 2021 [37]	USA i Chiny	Dorośli z nieoperacyjnym lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym TNBC z nawrotem lub opornością po co najmniej dwóch liniach leczenia CTH oraz bez przerzutów do mózgu.	SAC vs CTH	PSM i model Markowa, CUA	5 lat, 4 tygodnie	Płatnika publicznego (USA), systemu opieki zdrowotnej (Chiny)	<p>USA Model PSM $\Delta QALY = 0,35$ $\Delta LY = 0,41$ Model Markowa $\Delta QALY = 0,33$ $\Delta LY = 0,38$</p> <p>Chiny Model PSM $\Delta QALY = 0,35$ $\Delta LY = 0,41$ Model Markowa $\Delta QALY = 0,35$ $\Delta LY = 0,40$</p>	3% (USA), 5% (Chiny)
Wu 2024 [38]	Chiny	Pacjenci z przerzutowym TNBC	SAC vs CTH	PSM, CUA	10 lat, 1 miesiąc	Płatnika publicznego	$\Delta QALM^* = 5,17$	5%
Wang 2024 [39]	Chiny	Pacjenci z przerzutowym TNBC	SAC vs CTH	PSM, CUA	10 lat, 1 tydzień	Płatnika publicznego	<p><u>Populacja ogólna</u> $\Delta QALY = 0,25$ $\Delta LY = 0,31$ <u>Pacjenci bez przerzutów do mózgu</u> $\Delta QALY = 0,34$ $\Delta LY = 0,43$</p>	5%

b.d. – brak danych, CUA – analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)

a) wartość szczytana z wykresu

* - Quality Adjusted Life Months

[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 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]