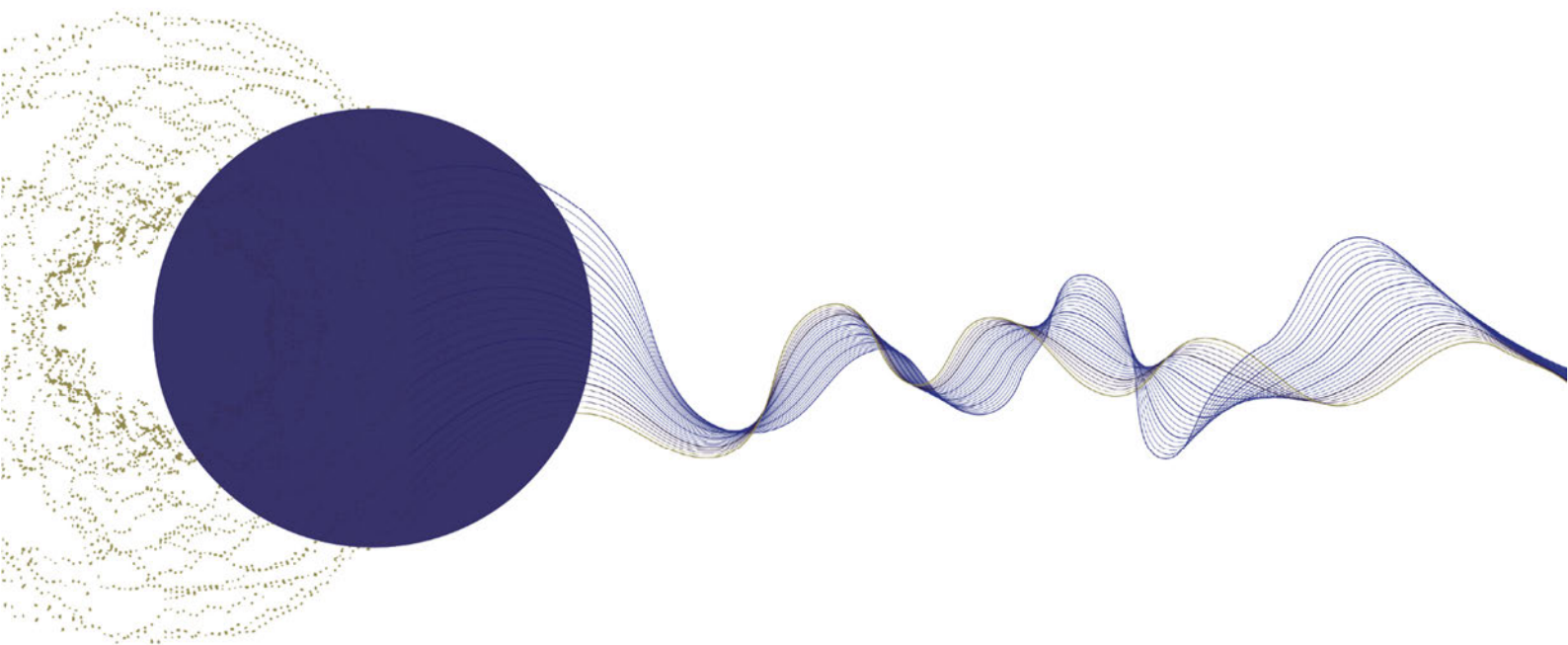




ANALIZA EKONOMICZNA

Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2–ujemnego, HR–dodatniego wczesnego raka piersi

WERSJA 1.0,
28 STYCZEŃ 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 28 stycznia 2025 roku (wersja 1.0)

[REDACTED]

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

[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:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	10
2. Metodyka	12
2.1. Technika analityczna	12
2.2. Struktura modelu	13
2.3. Populacja docelowa	15
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	16
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	17
2.8. Koszty	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	20
3. Dane źródłowe	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Śmiertelność ogólna	23
3.3. Efektywność interwencji	25
3.4. Zanikanie efektu leczenia	47
3.5. Zdarzenia niepożądane	48
3.6. Użyteczności	49
3.7. Dawkowanie	59
3.8. Zużycie zasobów	65
3.9. Kolejne linie leczenia po progresji choroby	69
3.10. Koszty	73
4. Wyniki	93
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	93
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	93
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	95
5.1. Wyniki względem QALY	95
5.2. Wyniki względem lat życia	96
6. Analiza wrażliwości	98
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	98

6.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	99
6.3.	Podsumowanie	101
7.	Walidacja	102
7.1.	Walidacja wewnętrzna	102
7.2.	Walidacja konwergencji	102
7.3.	Walidacja zewnętrzna	103
8.	Podsumowanie i wnioski	106
9.	Ograniczenia	108
10.	Dyskusja	109
11.	Bibliografia	111
12.	Spis elementów	113
13.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	116
Aneks A.		119
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	119
A.2.	Strategie wyszukiwania	125
A.3.	Odnalezione analizy ekonomiczne	128

Indeks skrótów

ABEM	Abemacyklib
AIC / AICc	Statystyka zgodności dopasowania AIC / AICc (<i>Akaike Information Criterion / corrected Akaike Information Criterion</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANS	Anastrozol
BIC	Statystyka zgodności dopasowania BIC (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
EBC	Wczesny rak piersi (<i>Early Breast Cancer</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ET	Terapia endokrynną (<i>Endocrine therapy</i>)
EXE	Eksestest
FLV	Fulwestrant
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>)
HR+	Obecność receptorów hormonalnych (<i>Hormone Receptor Positive</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia
IA	Inhibitor aromatazy
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej

(Invasive Disease-Free Survival)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>(Incremental Cost-Utility Ratio)</i>
Ki 67	Białko jądrowe związane z proliferacją komórek
LTR	Letrozol
LY	Lata życia <i>(Life Years)</i>
MBC	Przerzutowy (zaawansowany) rak piersi <i>(Metastatic Breast Cancer)</i>
MUGA	Wielobramkowa angiografia radioizotopowa <i>(Multi-Gated Acquisition scan)</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>
PALB	Palbocyklib
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RBC	Rybocyklib
RDI	Względna intensywność dawki <i>(Relative Dose Intensity)</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>(Risk Sharing Scheme)</i>
SMM	Model semi-Markowa <i>(Semi-Markov model)</i>
TMX	Tamoksyfen

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności rybocyklibu (Kisqali®) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+, ang. *hormone receptor positive*), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby, tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregokolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 $\geq$ 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. Interwencją ocenianą jest rybocyklib stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (RBC+IA) w adiuwantowym leczeniu raka piersi zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Komparatory uwzględnione w analizie stanowią inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol) i tamoksyfen, zbiorczo nazywane terapią endokrynną (ET).

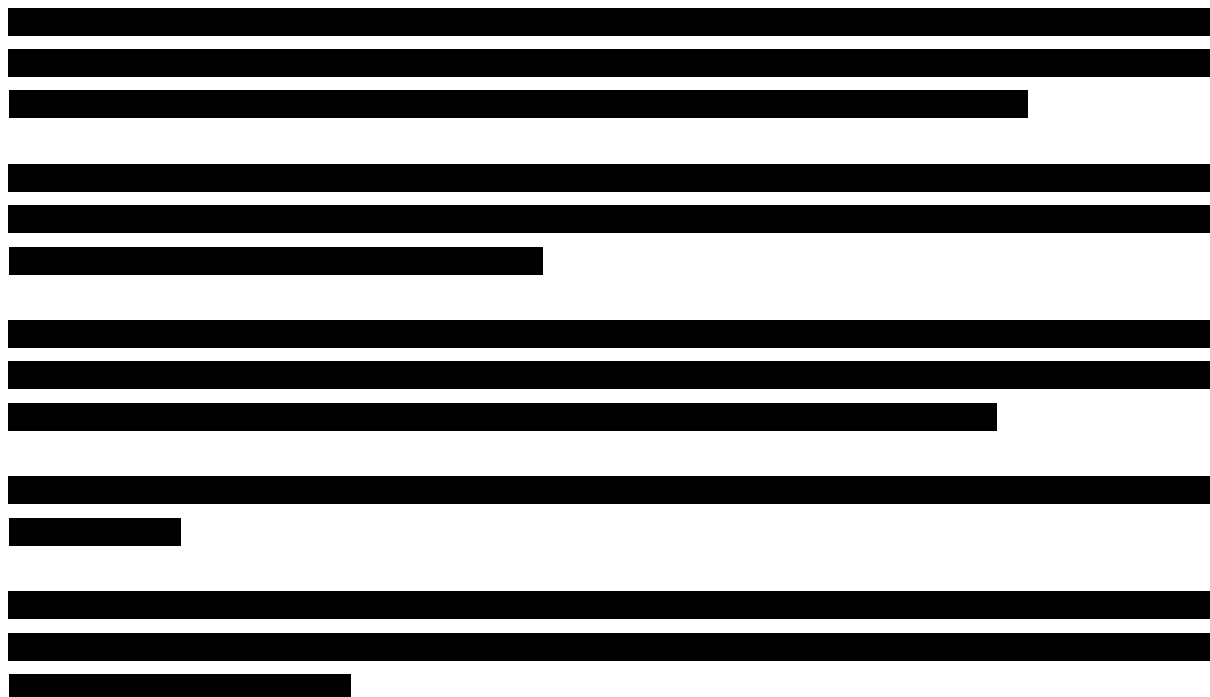
Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z komparatorem analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na globalnym modelu dostarczonym przez Zamawiającego dostosowanym do warunków polskich, w którym wyznaczono koszty i efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dane dotyczące efektywności oraz bezpieczeństwa interwencji i komparatorów zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego NATALEE oceniającego efektywność RBC+IA w porównaniu z efektywnością IA w analizowanej populacji docelowej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na znikome współpłacenie pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy łącznej (NFZ + pacjent).

Wyniki przedstawione w analizie obejmują lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty ponoszone na pacjentów z podziałem na szczegółowe kategorie kosztowe (koszty leków, koszt podania, koszty

monitorowania terapii i stanów zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe rybocyklibu stosowanego w leczeniu adiuwantowym. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł. Wyniki analizy opracowano z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez jego uwzględnienia. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI



WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoką opłacalność rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stosowanego w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi w analizowanej populacji pacjentów – oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi [REDACTED], co jest wartością [REDACTED] niższą od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł, stosunek wartości wynosi [REDACTED]). Terapia RBC+IA daje wyższe efekty zdrowotne przy akceptowalnych kosztach terapii.

Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w analizie wrażliwości [REDACTED]

Umożliwienie zastosowania rybocyklibu w terapii adiuwantowej wczesnego raka piersi pozwoli na wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia bez nawrotu odległego, co przełoży się nie tylko na wyższe efekty zdrowotne uzyskiwane u pacjentów z populacji docelowej, jak również na realne oszczędności płatnika publicznego związane z leczeniem zaawansowanej postaci raka piersi.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Kisqali (RBC, rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+, ang. *hormone receptor positive*), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby, tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 $\geq$ 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytych leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego lub
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3 albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki- 67 $\geq$ 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

INTERWENCJA

Rybocyklib + inhibitor aromatazy (letrozol lub anastrozol).

KOMPARATORY

- Inhibitor aromatazy (IA) (letrozol lub anastrozol) lub tamoksyfen (TMX), w dokumencie nazywane terapią endokrynną (ET).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

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

W analizie klinicznej wykazano, że w możliwie długim okresie obserwacji terapia RBC + IA cechuje się istotnie wyższą skutecznością niż IA w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (10% vs 13%, HR = 0,72 [0,61; 0,84]), przeżycia wolnego od choroby odległej (9% vs 12%, HR = 0,72 [0,60; 0,85]), przeżycia wolnego od nawrotu choroby (8% vs 10%, HR = 0,73 [0,60; 0,89]) oraz przeżycia wolnego od nawrotu odległego (7% vs 9%, HR = 0,74 [0,61; 0,90]). Stosowanie terapii RBC + IA w porównaniu z IA nie ma negatywnego wpływu na jakość życia, przy akceptowalnym oraz spójnym z dotychczasowo poznanym profilem bezpieczeństwa leku.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają do stosowania w ramach hormonoterapii inhibitory aromatazy i tamoksyfen, nie wskazując jednoznacznie opcji skuteczniejszej. Z kolei przeprowadzona analiza doniesień pierwotnych oraz wtórnych wskazała, że tamoksyfen jest opcją co najwyżej porównywalną z inhibitorami aromatazy, ale nie lepszą od tej grupy leków. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest

założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania NATALEE odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych hormonoterapią w warunkach polskich. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen). [1]

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) oraz dodatkowo kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

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 dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość 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 [4], 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 dostarczony przez Zamawiającego, który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym lub globalnym [5]. W ramach prac dokonano dostosowania otrzymanego modelu do warunków polskich.

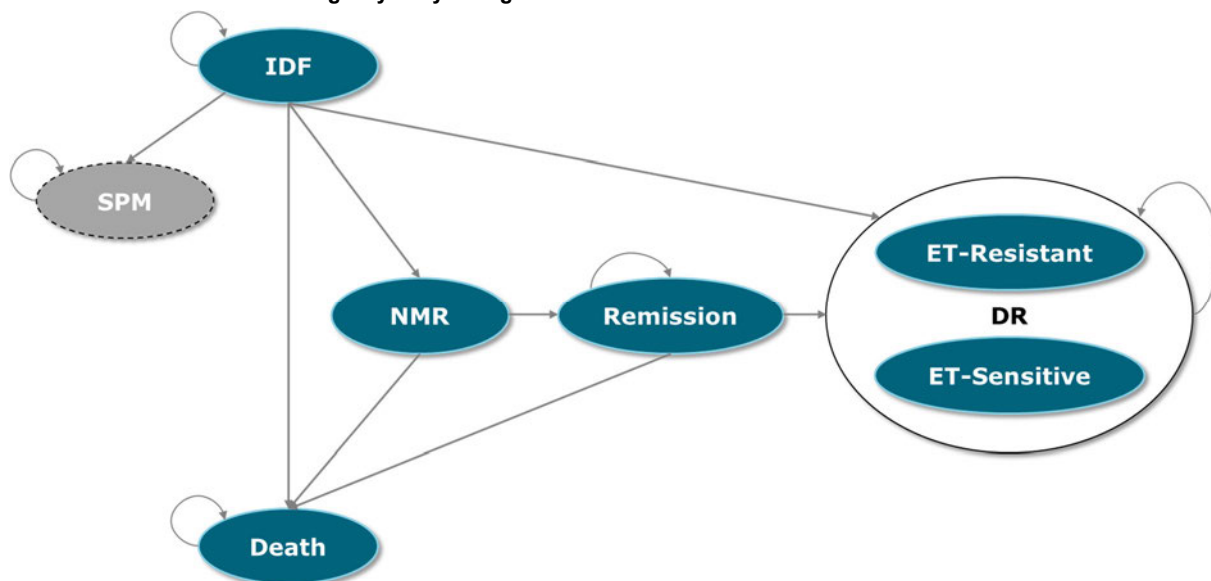
W analizie wykorzystano niejednorodny model semi-Markowa ze stanami zdefiniowanymi na podstawie przebiegu choroby (stabilna, wznowa / progresja / remisja, zgon). Niejednorodne modele obejmują zależne od czasu macierze przejść, a dodatkowo pozwalają na uwzględnienie stanów tunelowych z prawdopodobieństwami przejścia określonymi w czasie od wejścia w stan, co może być wymagane dla stanów, w których prawdopodobieństwo wyjścia ze stanu rośnie lub maleje w czasie od wejścia w stan.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego w modelowaniu uwzględniono sześć następujących stanów zdrowia:

- wolny od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive disease-free*),
- wznowa miejscowa (NMR, ang. *non-metastatic recurrence*),
- remisja,
- wznowa odległa (DR, ang. *distant recurrence*),
- zgon,
- drugi pierwotny nowotwór (SPM, ang. *second primary malignancy*).

Schemat obrazujący strukturę modelu wykorzystanego w analizie przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach



Pacjenci rozpoczynają symulację w stanie wolnym od choroby inwazyjnej (IDFS). W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do następujących:

- remisja,
- wznowa miejscowa (tj. nawrót lokoregionalny lub kontralateralny; NMR),
- wznowa odległa (DR),
- drugi pierwotny nowotwór (SPM),
- zgon.

Prawdopodobieństwa pozostawania w stanie IDFS modelowane są na podstawie krzywych IDFS z badania klinicznego NATALEE. Rozkład zdarzeń w stanie IDFS (na zdarzenia polegające na przejściu do stanów: NMR, DR, SPM lub zgon) modelowany jest zgodnie ze zdefiniowanymi udziałami przy uwzględnieniu modyfikacji odsetka zgonów o śmiertelność w populacji ogólnej. Model nie definiuje oddzielnych stanów zdrowia IDFS w czasie leczenia i bez leczenia. Jednocześnie koszty leczenia adiuwantowego w stanie IDFS modelowane są zgodnie z przebiegiem krzywych czasu do przerwania terapii (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*). W modelu uwzględniono możliwość zdefiniowania reguł przerywania leczenia – po upływie zdefiniowanego czasu pacjenci przerywają leczenie niezależnie od przebiegu krzywej TTD.

U pacjentów, u których rozwinie się SPM założono, że wchodzi w stan absorbujący, w którym nie są naliczane koszty i efekty zdrowotne.

Pacjenci w stanie NMR w kolejnych cyklach modelu pozostają w tym stanie lub przechodzą do stanu zgon. Pacjenci, którzy pozostają w stanie NMR przez rok, przechodzą do stanu remisji. Pacjenci, którzy wejdą w stan remisji, mogą pozostać w tym stanie, przejść do stanu nawrotu odległego lub przejść do stanu zgon.

Stan zdrowia DR (wznowa odległa) został podzielony na dwa podstawy w zależności od czasu wystąpienia nawrotu: oporny na hormonoterapię (osoby z nawrotem w trakcie leczenia adiuwantowego lub ≤ 12 miesięcy od jego zakończenia) i wrażliwy na hormonoterapię (> 12 miesięcy po zakończeniu leczenia adiuwantowego). W modelu założono, że punkt odcięcia definiujący chorobę zaawansowaną / odległą wrażliwą na leczenie hormonalne to 72 miesiące po rozpoczęciu leczenia adiuwantowego (zakładając, że trwa ono 60 miesięcy). Założenie to obejmuje wszystkich pacjentów, również tych, którzy przerwali leczenie adiuwantowe wcześniej niż po 60 miesiącach (np. ze względu na toksyczność). Ponadto w obliczeniach założono, że pacjent oporny na hormonoterapię po pierwszym nawrocie nie może później zostać uznany za wrażliwego na hormonoterapię.

Dla stanu DR w ramach modelu globalnego skonstruowany został oddzielny model czasu podzielonego (PSM), na podstawie którego wyznaczane są średnie koszty i efekty zdrowotne. W modelu na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do przerwania leczenia choroby zaawansowanej naliczane są średnie wyniki dla stanu DR, które przypisywane są pacjentom w momencie wejścia do stanu DR. Dla rybocyklibu, w przypadku pacjentów hormonowrażliwych, dane dotyczące PFS, OS i TTD określono w oparciu o wyniki badania MONALEESA-2, zaś dla pacjentów hormonoopornych odpowiednie dane modelowano na podstawie wyników badania MONALEESA-3. Dla pozostałych terapii stosowanych w chorobie zaawansowanej uwzględniono wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych. Do oceny czasu bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego przeprowadzono odpowiednie ekstrapolacje danych wejściowych. Czas spędzony po progresji choroby określono jako różnicę w czasie przeżycia całkowitego i czasie przeżycia bez progresji choroby. Koszty terapii określono na bazie ekstrapolacji danych dotyczących TTD.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytym leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu, tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego lub
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3 albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 $\geq 20\%$ i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

2.4. Porównywane interwencje

Komparatorem dla schematu RBC + IA w analizie ekonomicznej jest terapia endokrynną (ET, ang. *endocrine therapy*), w skład której wchodzi inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol) i tamoksyfen. W analizie w ramieniu RBC+IA oraz w ET obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych substancji określonych [7].

Szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w analizie wpływu na budżet [7].

W analizie wrażliwości przeprowadzono porównanie przy uwzględnieniu 100% udziałów kolejno dla każdego z leków wchodzących w skład IA / ET, co będzie wpływać na łączne koszty stosowania danej interwencji.

Tabela 1.
Udziały leków w ramieniu interwencji i komparatora – scenariusze analizy

Scenariusz	RBC + IA		ET		
	Letrozol	Anastrozol	Letrozol	Anastrozol	Tamoksyfen
Analiza podstawowa					
Scenariusz LTR	100%	0%	100%	0%	0%
Scenariusz ANS	0%	100%	0%	100%	0%
Scenariusz TMX			0%	0%	100%

Uwzględniono schematy dawkowania zgodnie z zarejestrowanymi i opisanymi w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego (ChPL), zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz protokołami badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.3.2.2 i 3.3.2.3 (czas trwania leczenia) oraz 3.7 (dawkowanie).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Współpłacenie za leki nie występuje w przypadku leków finansowanych w ramach programu lekowego oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii. Ze względu na zakładany sposób finansowania RBC

(program lekowy) współpłacenie pacjenta za leki nie dotyczy leku Kisqali. Współpłacenie za leki występuje w przypadku leków z grupy inhibitorów aromatazy, tamoksyfenu oraz gosereliny – leki te finansowane są w części A wykazu leków refundowanych. Odpłatność pacjentów za wymienione leki jest relatywnie niewielka – odpowiednio 2,6%, 9,1%, 6,1% i 0% kosztów letrozolu, anastrozolu, gosereliny i tamoksyfenu to koszty ponoszone przez pacjentów; jednocześnie taki udział kosztów dotyczy tylko pacjentów do 65. roku życia, gdyż pacjenci starci otrzymują te leki bezpłatnie w ramach programu 65+. W konsekwencji w analizie uznano wyniki z obu uwzględnionych perspektyw za tożsame. Technicznie w obliczeniach jako koszty omawianych leków przyjęto koszty płatnika publicznego (bez uwzględnienia programu 65+, za przyjęciem takiego założenia przemawia początkowy wiek pacjentów z populacji docelowej, rozdz. 3.1). W celu wykazania tożsamości wniosków płynących z analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz PERSP), w których wyniki wygenerowano z uwzględnieniem kosztów całkowitych płatnika i pacjentów za omawiane leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (technicznie założono 50 lat, biorąc pod uwagę średni wiek pacjentek z populacji docelowej 52,8 lat zgodnie z badaniem NATALEE, patrz rozdz. 3.1). Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3] w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie.

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki, w analizie wrażliwości (scenariusz HOR) przyjęto jego długość równą 31 lat, co w przybliżeniu odpowiada przeciętnemu dalszemu trwaniu życia wśród kobiet z populacji ogólnej w wieku 53 lat [8] (kobiety w tym wieku stanowią 99,6% populacji docelowej, rozdz. 3.1).

2.7. Efekty zdrowotne

Efekty zdrowotne modelowane u pacjentów w stanie IDF obejmują:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS, ang. *invasive disease-free survival*),
- czas trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące wymienionych efektów zdrowotnych dla RBC+IA oraz IA określono w oparciu o wyniki badania NATALEE, randomizowanego badania klinicznego III fazy, którego celem było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania RBC w skojarzeniu z IA z terapią IA w leczeniu dorosłych kobiet i mężczyzn z histologicznie potwierdzonym HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1] TMX jest opcją co najwyżej porównywalną z inhibitorami aromatazy, ale nie lepszą od tej grupy leków. W konsekwencji w analizie założono, że efektywność TMX może zostać odzwierciedlona przez efekty zdrowotne osiągane przez IA. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen).

Zgodnie ze strukturą modelu opisaną w rozdziale 2.2 pacjenci trafiający do stanu NMR pozostają w tym stanie maksymalnie przez rok (po czym przechodzą do stanu remisji) lub następuje u nich zgon. Prawdopodobieństwo zgonu w tym stanie zdrowia modelowane jest na podstawie tablic trwania życia określających ryzyko zgonu w populacji ogólnej [8].

Pacjenci, którzy wejdą do stanu remisji, mogą pozostać w tym stanie, doświadczyć nawrotu odległego lub następuje u nich zgon. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu odległego ze stanu remisji określono za modelem globalnym w oparciu o dane z analizy NICE TA632 przeprowadzonej dla trastuzumabu, zaś prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia określających ryzyko zgonu w populacji ogólnej [8].

Efekty zdrowotne naliczane pacjentom w stanie DR modelowane są zgodnie z wynikami badań rejestracyjnych dla rybocyklibu stosowanego w chorobie zaawansowanej: MONALEESA-2 dla pacjentów hormonowrażliwych i MONALEESA-3 dla pacjentów hormonoopornych. Z badań tych uwzględniono dane na temat przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Czas trwania leczenia w chorobie zaawansowanej określono na podstawie danych dotyczących krzywych TTD (czas do przerwania leczenia, ang. *time-to treatment discontinuation*) z wymienionych wyżej badań. Dla innych leków / schematów stosowanych w leczeniu DR odpowiednie dane określono w oparciu o przeprowadzone metaanalizy sieciowe.

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

2.8. Koszty

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

- koszty leków,

- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia (tj. koszty leczenia w przypadku wznowy miejscowej lub wznowy odległej),
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.10.

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 [3, 4].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

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

2.12. 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 217 641 zł [9].

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-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 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 (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, błąd standardowy określono w oparciu o wyniki z badań źródłowych):

- dla odsetków (np. występowanie zdarzeń niepożądanych, odsetek kobiet), przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1; dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych i względnej intensywności dawki błąd standardowy wyznaczono na podstawie wartości średniej i liczby pacjentów badanych; dla zmiennej intensywności dawkowania przyjęto arbitralnie wariancję na poziomie 25%;
- dla parametrów określających charakterystykę populacji (wiek, powierzchnia ciała, masa ciała) przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów krzywych parametrycznych IDFS, TTD oraz dla rozkładu zdarzeń IDFS dla leczenia adiuwantowego przeprowadzono losowanie metodą bootstrap;
- dla parametrów kosztowych (koszty jednostkowe świadczeń, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej) 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; w przypadku parametrów kosztowych wariancję przyjęto arbitralnie na poziomie 25%;
- dla parametrów dotyczących rozkładu terapii stosowanych w stanie DR przyjęto rozkład Dirichleta jako uogólnienie rozkładu beta dla zmiennych opisujących prawdopodobieństwa, dla których suma prawdopodobieństw wynosi 1;
- dla parametrów HR dotyczących efektywności i czasu trwania leczenia w stanie DR przyjęto rozkład lognormalny jako rozkład ilorazu dwóch zmiennych o rozkładzie normalnym; wartość błędu standardowego wyznaczono na podstawie wartości górnej i dolnej przedziału ufności;
- dla parametrów użyteczności stanów zdrowia zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, który pozwala na losowanie zmiennych zależnych, z których każda przyjmuje rozkład normalny;
- dla parametrów określających spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto rozkład lognormalny z wariancją przyjętą arbitralnie na poziomie 25%.

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,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- względnej intensywności dawki.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Wykorzystany w analizie model wymaga określenia charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie średniego wieku pacjentów, odsetka kobiet oraz masy i powierzchni ciała. Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczone prawdopodobieństwo zgonu oraz użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej. Wskazanie masy i powierzchni ciała jest konieczne do obliczenia dziennych dawek niektórych leków stosowanych po wystąpieniu wznowy odległej uwzględnionej w modelu (stan DR).

W analizie podstawowej charakterystyki populacji docelowej określono w oparciu o dane z badania NATALEE jako badania oceniającego wyniki zdrowotne osiągnięte przez pacjentów ze zdefiniowanej populacji docelowej. [REDACTED]

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej

Parametr	Badanie NATALEE (analiza podstawowa)	[REDACTED]
Wiek [lata]	52,8	[REDACTED]
Odsetek kobiet [%]	99,60%	[REDACTED]
Powierzchnia ciała [m ²]	1,78	[REDACTED]
Masa ciała [kg]	72,3	[REDACTED]

3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym 28-dniowym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku i płci populacji włączonej do analizy. W celu określenia 4-tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2023 roku (tablice trwania życia [8]).

Dane GUS dla wartości dotyczących rocznego ryzyka zgonu zaprezentowano w poniższej tabeli. Ryzyko zgonu dla 4-tygodniowych cykli jest wyznaczane na arkuszach obliczeniowych modelu.

Tabela 3.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
52	0,00264	0,00689	77	0,03109	0,05375
53	0,00291	0,00755	78	0,03451	0,05831
54	0,00321	0,00828	79	0,03846	0,06339
55	0,00354	0,00907	80	0,04309	0,06914
56	0,00390	0,00993	81	0,04853	0,07571
57	0,00430	0,01087	82	0,05486	0,08318
58	0,00476	0,01190	83	0,06231	0,09176
59	0,00528	0,01302	84	0,07089	0,10141
60	0,00588	0,01426	85	0,08058	0,11203
61	0,00655	0,01564	86	0,09130	0,12345
62	0,00728	0,01717	87	0,10303	0,13550
63	0,00808	0,01886	88	0,11554	0,14792
64	0,00892	0,02066	89	0,12884	0,16071
65	0,00981	0,02254	90	0,14294	0,17387
66	0,01076	0,02446	91	0,15788	0,18744
67	0,01178	0,02640	92	0,17364	0,20148
68	0,01291	0,02832	93	0,19025	0,21602
69	0,01417	0,03029	94	0,20761	0,23100
70	0,01557	0,03234	95	0,22563	0,24637
71	0,01715	0,03454	96	0,24417	0,26204
72	0,01891	0,03693	97	0,26308	0,27794
73	0,02087	0,03961	98	0,28220	0,29398
74	0,02303	0,04260	99	0,30138	0,31007
75	0,02541	0,04593	100	0,32044	0,32612
76	0,02807	0,04962	-		

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 52 lat (wiek początkowy dla chorych z populacji docelowej), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

3.3. Efektywność interwencji

3.3.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

IDFS

Prawdopodobieństwo przejścia IDFS (przejście do stanu SPM, NMR, DR i zgon) oszacowano na podstawie indywidualnych danych pacjentów dotyczących czasu przerywania leczenia z badania NATALEE (data odcięcia 29 kwietnia 2024 roku). Szczegóły dotyczące metod dopasowywania krzywych i wyników są dostępne w rozdz. 3.3.2.

W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przejścia z IDFS do stanów zdrowia SPM, NMR, DR i Zgon dla danego komparatora obliczano, mnożąc wartość hazardu IDFS w cyklu przez rozkład zdarzeń IDFS według typu (tj. przy typach zdarzeń odpowiadających stanom zdrowia modelu). W przypadku pacjentów otrzymujących RBC+IA i IA w monoterapii rozkład zdarzeń IDFS oszacowano osobno dla każdej podgrupy na podstawie danych z badania NATALEE (patrz Tabela 4).

Przyjęto, że rozkład zdarzeń IDFS jest stały w czasie z wyjątkiem prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon dostosowanego do śmiertelności populacji ogólnej, przy czym jako dolną granicę zastosowano tabele przeżycia specyficzne dla płci i wieku (rozdz. 3.2). W związku z tym odsetek przejść z IDFS prowadzących do stanu Zgon wzrasta z czasem (tj. w stosunku do odsetka przejść do innych stanów zdrowia) w miarę starzenia się populacji w modelu. Rozkład zdarzeń IDFS według typu dla każdego komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Biorąc pod uwagę charakterystykę stanu SPM – stan absorbujący, w którym nie są naliczane koszty i efekty zdrowotne ze względu na zbyt dużą niepewność ewentualnych danych wejściowych, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia tego stanu zdrowia – w obliczeniach uwzględniono proporcjonalne rozłożenie pacjentów ze stanu SPM pomiędzy pozostałe zdarzenia IDFS.

Tabela 4.
Rozkład zdarzeń IDFS

Scenariusz	Komparator	Liczba zdarzeń	NMR	Zgon	DR	SPM
Analiza podstawowa	RBC+IA	■	■	■	■	■
	IA	■	■	■	■	■
Scenariusz SPM	RBC+IA	I	■	■	■	■
	IA	I	■	■	■	■

Pacjenci w stanie IDFS zostali podzieleni na osoby w trakcie leczenia i bez leczenia przy wykorzystaniu krzywych TTD z badania NATALEE.

NMR I REMISJA

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu NMR do stanu Zgon oraz ze stanu Remisja do stanu Zgon przyjęto takie samo, jak prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej przy uwzględnieniu dolnej granicy wyznaczonej przez krzywą IDFS. Pacjenci, którzy pozostaną w stanie NMR przez rok, przechodzą do stanu remisji. Prawdopodobieństwo nawrotu odległego w stanie remisji oszacowano za modelem globalnym zgodnie z oceną abemacyklibu w badaniu TA810 NICE. Głównym źródłem tego parametru była analiza NICE TA632 dla trastuzumabu, w którym wykorzystano opublikowane badanie obejmujące 12 836 pacjentek z wczesnym rakiem piersi i oszacowano ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu złośliwego po leczeniu uzupełniającym. Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia wynoszące 0,0076 obliczono na podstawie średniego czasu do progresji wynoszącego 7,6 roku.

WZNOWA ODLEGŁA

Stan zdrowia DR (wznowa odległa) został podzielony na dwa podstany w zależności od czasu nawrotu: oporny na terapię hormonalną i wrażliwy na terapię hormonalną. Podstany te zamodelowano jako stany absorbujące. Pacjenci trafiający do wymienionych stanów zdrowia generują stałe efekty zdrowotne (lata życia bez progresji i lata życia po progresji choroby) oraz koszty związane z zastosowanym leczeniem. Koszty i efekty zdrowotne naliczane są w oddzielnym modelu czasu podzielonego (PSM), w którym efekty modelowane są na bazie wcześniejszych ocen rybocyklibu stosownego w zaawansowanym raku piersi. Podzielone modele przeżycia (PSM) obejmują następujące stany: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie po progresji (PPS) i zgon. W modelu PSM do oceny kosztów uwzględniono krzywe czasu do przerwania leczenia. PSM dla podstanu hormonowrażliwy DR (DR ≥ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia IA) został oparty na ocenie rybocyklibu z letrozolem jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, dla którego głównym źródłem danych było badanie MONALEESA-2. PSM dla podstanu opornego na IA (DR < 12 miesięcy od zakończenia leczenia IA) opierał się na ocenie rybocyklibu plus fulwestrant w przypadku zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, która została oszacowana przy użyciu danych z badania MONALEESA-3. Wyniki przeprowadzonego modelowania zostały dostosowane do czasu wejścia do stanu DR w celu zapewnienia zdefiniowanego horyzontu czasowego analizy.

3.3.2. Parametryczne rozkłady przeżycia

Ekstrapolację krzywych przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa do indywidualnych danych pacjentów. Pod uwagę wzięto rozkład: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza, uogólniony gamma, gamma, uogólniony F i RCS (sześcienna funkcja sklejaną, ang. *restricted cubic spline*). W ramach RCS uwzględniono rozkład

Weibulla, log-logistyczny i log-normalny, przy zastosowaniu pojedynczego węzła (oraz uwzględnionych zawsze dwóch węzłów granicznych). Węzły graniczne określono w oparciu o minimalny i maksymalny czas do wystąpienia zdarzenia. Węzeł niegraniczny określono w oparciu o medianę czasu do wystąpienia zdarzenia.

Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji dokonano na podstawie statystyk zgodności dopasowania AIC (ang. *Akaike Information Criterion*), AICc (ang. *corrected Akaike Information Criterion*) i BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, funkcji hazardu oraz oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym. Jako główną miarę zdefiniowano współczynnik BIC, jako że wartość ta nakłada stosunkowo wysoką karę za liczbę parametrów uwzględnionych w rozkładzie, dzięki czemu unika się nadmiernego wpływu na ogon rozkładu, który może mieć duży wpływ na prognozy długoterminowe.

W ramach analizy przetestowano założenie proporcjonalności hazardów.

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

3.3.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY INWAZYJNEJ (IDFS)

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla IDFS dla RBC+IA oraz IA dopasowane do nich krzywe parametryczne dla RBC+IA. Na podstawie wizualnej oceny wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych stwierdzono, że wszystkie rozkłady pasują dość dobrze do obserwowanych danych. Przeprowadzona analiza (szczegóły opisane w dokumencie źródłowym) wskazują na prawdopodobne spełnienie założenia proporcjonalności hazardów.

Tabela 5.
Statystyki zgodności dopasowania rozkładów parametrycznych do danych źródłowych – krzywa IDFS

Rozkład	AIC	AICc	BIC
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

Rozkład	AIC	AICc	BIC

R – rozkłady ograniczone, U – rozkłady nieograniczone

Najlepiej dopasowane rozkłady względem współczynnika BIC to:

. Należy podkreślić, że krzywe IDFS nie uwzględniają śmiertelności niezwiązanej z wczesnym rakiem piersi, która modelowana jest oddzielnie. Ta modelowana jest oddzielnie poprzez uwzględnienie dodatkowego ryzyka zgonu ze stanu IDFS. Jest ono równe ryzyku zgonu jak dla populacji ogólnej.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące średniej wartości IDFS (w miesiącach) po 60 miesiącach (czas obserwacji w badaniu NATALEE) oraz po 20 latach. Oczekiwany IDFS po 20 latach dla RBC+IA wynosi , zaś różnica między RBC+IA i IA wynosi między . Wyznaczona różnica w IDFS dla dwóch najlepiej dopasowanych rozkładów (wykładniczy i gamma ograniczony) wynosi odpowiednio. Omawiane wartości nie są dostosowane do śmiertelności w populacji ogólnej oraz efektu zanikania efektu terapeutycznego.

Tabela 6.
Oczekiwane wartości IDFS w zależności od przyjętej parametryzacji

Rozkład	Okres obserwacji w badaniu (60 miesięcy)			20 lat		
	RBC+IA	IA	Różnica	RBC+IA	IA	Różnica

Rozkład	Okres obserwacji w badaniu (60 miesięcy)			20 lat		
	RBC+IA	IA	Różnica	RBC+IA	IA	Różnica
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██

Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących IDFS w populacji docelowej pacjentów, wyboru parametryzacji krzywych IDFS dokonano przy uwzględnieniu statystycznej zgodności dopasowania, oceny wizualnej oraz oceny prawdopodobieństwa długoterminowych prognoz z perspektywy klinicznej. Rozkład gamma ograniczony jest trzecim najlepiej dopasowanym względem wartości BIC oraz ma znakomite dopasowanie wizualne do danych. Wartość BIC dla najlepiej dopasowanego rozkładu wykładniczego wynosi ██████████

██████████ Dodatkowo średnia różnica IDFS uzyskana przy uwzględnieniu rozkładu gamma ograniczonego wynosi █████, co stanowi jednocześnie medianę różnicy IDFS spośród rozważanych rozkładów. W konsekwencji rozkład gamma ograniczony został wybrany do przeprowadzenia analizy podstawowej. W analizie wrażliwości przedstawiono obliczenia przy uwzględnieniu rozkładów skrajnych w celu przetestowania maksymalnego wpływu parametryzacji IDFS na wyniki analizy.

Tabela 7.
Podsumowanie danych dotyczących IDFS uwzględnionych w analizie

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz IDFS_MIN)	██████████
Analiza wrażliwości (scenariusz IDFS_MAX)	██████████

3.3.2.2. CZAS TRWANIA LECZENIA (TTD)

Czas trwania leczenia modelowano niezależnie dla rybocyklibu i IA na bazie krzywych Kaplana-Meiera z badania NATALEE. Dla pacjentów przyjmujących RBC+IA czas trwania leczenia modelowany jest oddzielnie dla składowej RBC i IA, co odzwierciedla postępowanie dopuszczalne w badaniu NATALEE – pacjenci, którzy zakończyli leczenie RBC lub placebo, mogli kontynuować terapię IA. Parametryzację krzywych TTD przeprowadzono zgodnie z metodyką przyjętą w procesie ekstrapolacji IDFS.

TTD nie było predefiniowaną miarą w badaniu NATALEE i zostało obliczone w ramach analizy *post-hoc*. TTD zdefiniowano jako czas od randomizacji do ostatniej daty ekspozycji na leczenie dla pacjentów

przerywających leczenie niezależnie od powodu przerywania terapii, ze zdarzeniami zdefiniowanymi zgodnie z listą poniżej:

- decyzja pacjenta o przerywaniu leczenia,
- zdarzenia niepożądane,
- nawrót choroby,
- przerwanie terapii endokrynnnej,
- decyzja lekarza prowadzącego,
- utrata z obserwacji,
- wycofanie z badania,
- naruszenie protokołu,
- inne.

Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie po dacie odcięcia danych w badaniu zostali uwzględnieni w analizie jako obserwacje ucięte w momencie odcięcia.

TTD RBC

Poniżej przedstawiono współczynniki zgodności dopasowania dla krzywej TTD RBC.

Tabela 8.
Współczynniki zgodności dopasowania – krzywa TTD RBC

Rozkład	AIC	AICc	BIC
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Najlepiej dopasowaną krzywą do danych TTD RBC jest krzywa ■ i tą właśnie krzywą uwzględniono w obliczeniach analizy podstawowej. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu bezpośrednich danych z krzywej Kaplana-Meiera. W obliczeniach, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [10], uwzględniono maksymalny czas trwania terapii RBC wynoszący 36 miesięcy.

TTD IA

Poniżej przedstawiono współczynniki zgodności dopasowania dla krzywych TTD IA. Przypisano oddzielne krzywe TTD dla IA stosowanego w skojarzeniu z RBC i IA stosowanego w monoterapii.

Tabela 9.
Współczynniki zgodności dopasowania – krzywa TTD IA

[illegible]

W analizie podstawowej uwzględniono najlepiej dopasowany [REDACTED]. W analizie wrażliwości, analogicznie jak w przypadku TTD RBC, przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu bezpośrednich danych z krzywej Kaplana-Meiera. W obliczeniach w obu przypadkach założono, że maksymalny czas trwania terapii IA wynosi 5 lat zgodnie z badaniem NATALEE.

PODSUMOWANIE

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania terapii.

Tabela 10.
Podsumowanie danych dotyczących TTD uwzględnionych w analizie

Scenariusz / parametr	Rozkład -TTD RBC	Rozkład – TTD IA
Analiza podstawowa		
Analiza wrażliwości (scenariusz TTD_KM)		
Maksymalny czas trwania terapii	3 lata	5 lat

3.3.2.3. EFEKTYWNOŚCI W STANIE DR

Prawdopodobieństwa przejść w stanach DR hormonooporny i DR hormonowrażliwy określono bazując na wynikach badań MONALEESA-3 i MONALEESA-2 oceniających efektywność rybocyklibu stosowanego w zaawansowanym raku piersi. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego.

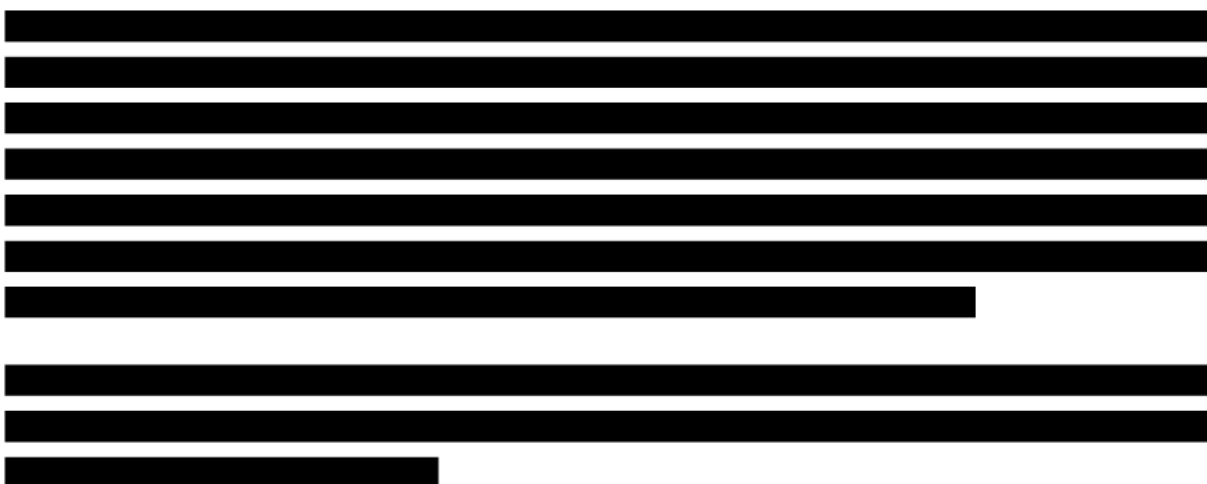
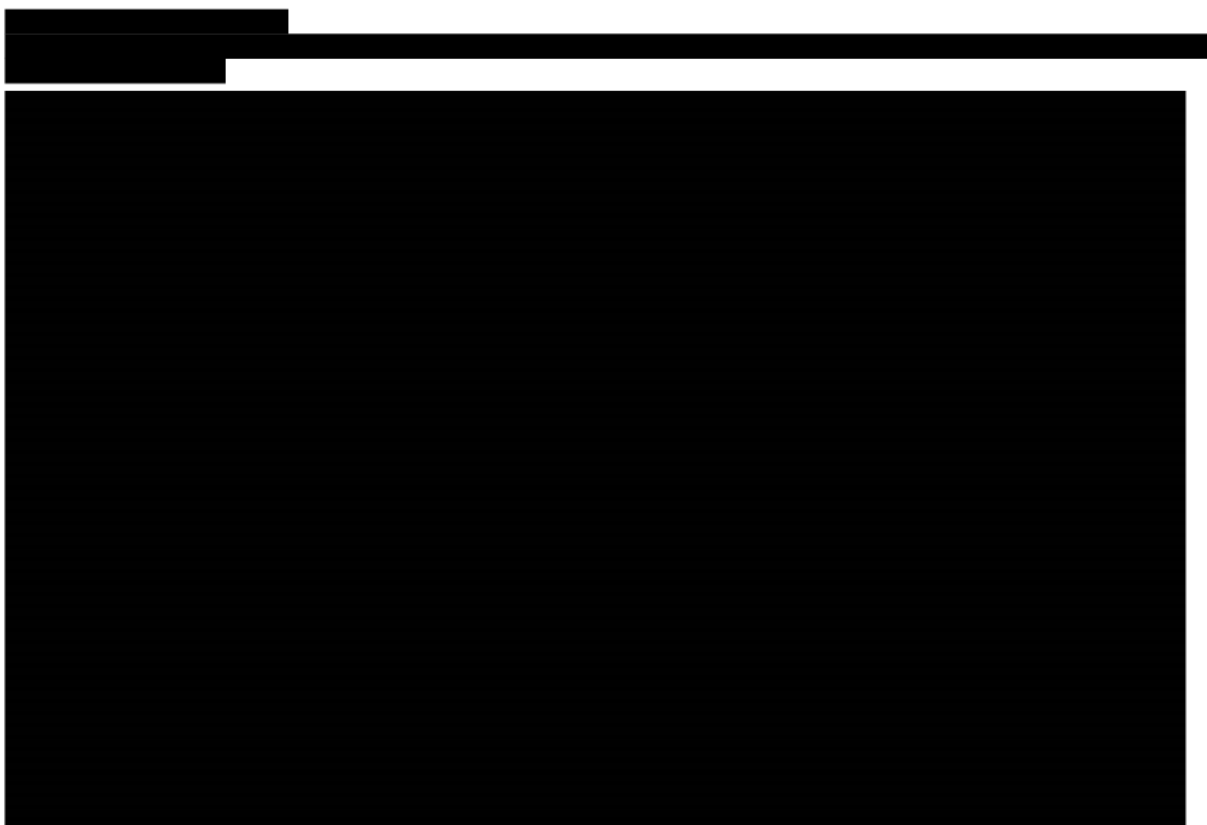
3.3.2.3.1. Hormonooporny DR

Jak wskazano w rozdz. 2.2, pacjenci ze wznową odległą, która wystąpiła do 12 miesięcy od zakończenia leczenia adiuwantowego ET przechodzą do stanu hormonooporny DR. Krzywe czasu do wystąpienia zdarzeń określono w oparciu o dane pacjenckie z badania MONALEESA-3 porównującego rybocyklib stosowany z fulwestranem (RBC+FLV) z monoterapią fulwestranem (FLV) w populacji mężczyzn i kobiet w stanie pomenopauzalnym z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż jedną linię leczenia ET w chorobie zaawansowanej. Analizie poddano wyniki z grupy B, która obejmowała pacjentów z nawrotem w trakcie lub do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia (adiuwantowego (bez zastosowania ET w chorobie zaawansowanej) lub jedną wcześniejszą linią ET zastosowaną w chorobie zaawansowanej).

Efekty zdrowotne dla RBC+FLV określono w oparciu o ekstrapolacje krzywych PFS, OS i TTD na podstawie danych pacjenckich z ramienia RBC+FLV badania MONALEESA-3. Dla pacjentów otrzymujących inne leczenie krzywe OS i PFS określono w oparciu o wyznaczone współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) zastosowane do krzywych z ramienia RBC+FLV; współczynniki HR wyznaczono na bazie przeprowadzonego porównania pośredniego terapii stosowanych w zaawansowanym raku piersi. Jednocześnie dla pozostałej terapii założono, że HR dla TTD jest odzwierciedlony przez HR dla PFS.

Ekstrapolacja PFS

Poniżej przedstawiono wartości współczynników zgodności dopasowania ekstrapolowanych krzywych PFS do danych surowych.



Ekstrapolacja OS

Poniżej przedstawiono wartości współczynników zgodności dopasowania ekstrapolowanych krzywych OS do danych surowych.



Tabela 11.
Wartości średnie OS – ekstrapolacje RBC+FLV na podstawie MONALEESA-3

Rozkład	45 miesięcy			40 lat		
	RBC+FLV	FLV	Różnica	RBC+FLV	FLV	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Bazując na powyższym, w analizie uwzględniono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Do oceny względnej efektywności interwencji stosowanych w hormonoopornym zaawansowanym rakiem piersi po progresji choroby wykorzystano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej przeprowadzone w ramach modelu globalnego. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas trwania leczenia

Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii rybocyklibem (lub placebo w ramieniu fulwestrantu w monoterapii) określono w oparciu o dane pacjenckie z badania MONALEESA-3 przy zastosowaniu metod opisanych wcześniej dla ekstrapolacji PFS i OS. W szczególności, rozkłady krzywych TTD określono oddzielnie dla ramienia RBC+FLV i FLV. W ramieniu RBC+FLV TTD określono oddzielnie dla rybocyklibu i fulwestrantu. W modelu założono, że TTD dla analizowanej interwencji nie może przekroczyć krzywej PFS, stosowanej jako ograniczenie górne krzywej TTD. Szczegółowy opis przeprowadzonych ekstrapolacji przedstawiono w dokumencie źródłowym.



3.3.2.3.2. Hormonowrażliwy DR

Pacjenci ze wznową odległą powyżej 12 miesięcy od zakończenia leczenia adiuwantowego przechodzą do stanu zdrowia hormonowrażliwy DR. Dane dotyczące przebiegu terapii określono w oparciu o dane z badania MONALEESA-2 porównującego rybocyklib stosowany z letrozolem z monoterapią letrozolem w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- bez wcześniejszego leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

Efekty zdrowotne dla RBC+IA określono w oparciu o ekstrapolacje krzywych PFS, OS i TTD na podstawie danych pacjenckich z ramienia rybocyklib + letrozol badania MONALEESA-3. Dla pacjentów otrzymujących inne leczenie krzywe OS i PFS określono w oparciu o wyznaczone współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) zastosowane do krzywych z ramienia RBC+IA; współczynniki HR wyznaczono na bazie przeprowadzonego porównania pośredniego terapii stosowanych w zaawansowanym raku piersi. Jednocześnie dla pozostały terapii założono, że HR dla TTD jest odzwierciedlony przez HR dla PFS.

Ekstrapolacja PFS

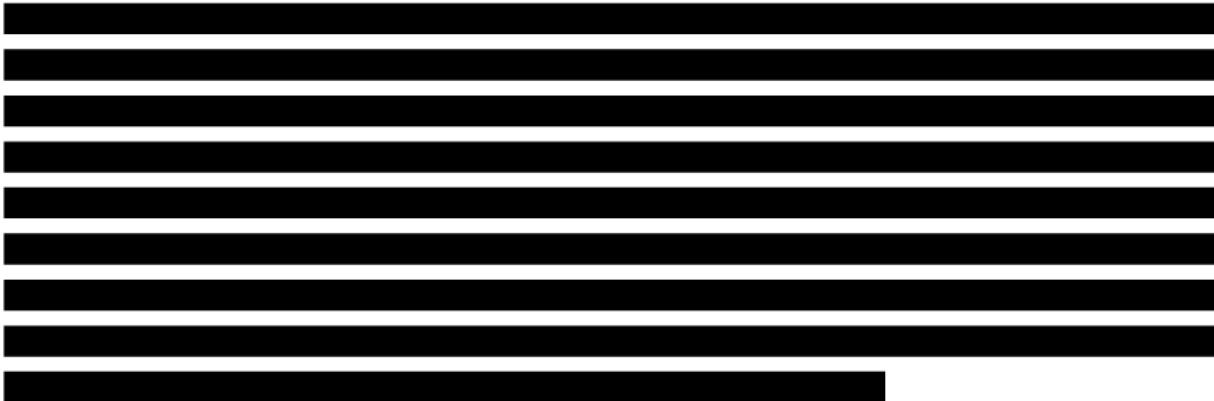
Analiza proporcjonalności hazardów wskazuje na brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardów. Z tego względu przeprowadzono niezależne parametryzacje krzywych dla ramion uwzględnionych w badaniu przy uwzględnieniu innego zestawu rozważanych krzywych

parametrycznych. Poniżej przedstawiono wartości współczynników zgodności dopasowania ekstrapolowanych krzywych PFS do danych surowych.

Rysunek 5.
Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-2 – PFS w stanie hormonowrażliwym DR

Rozkład	Placebo plus letrozol		Rozkład	Rybocyklib plus letrozol	
	AIC	BIC		AIC	BIC





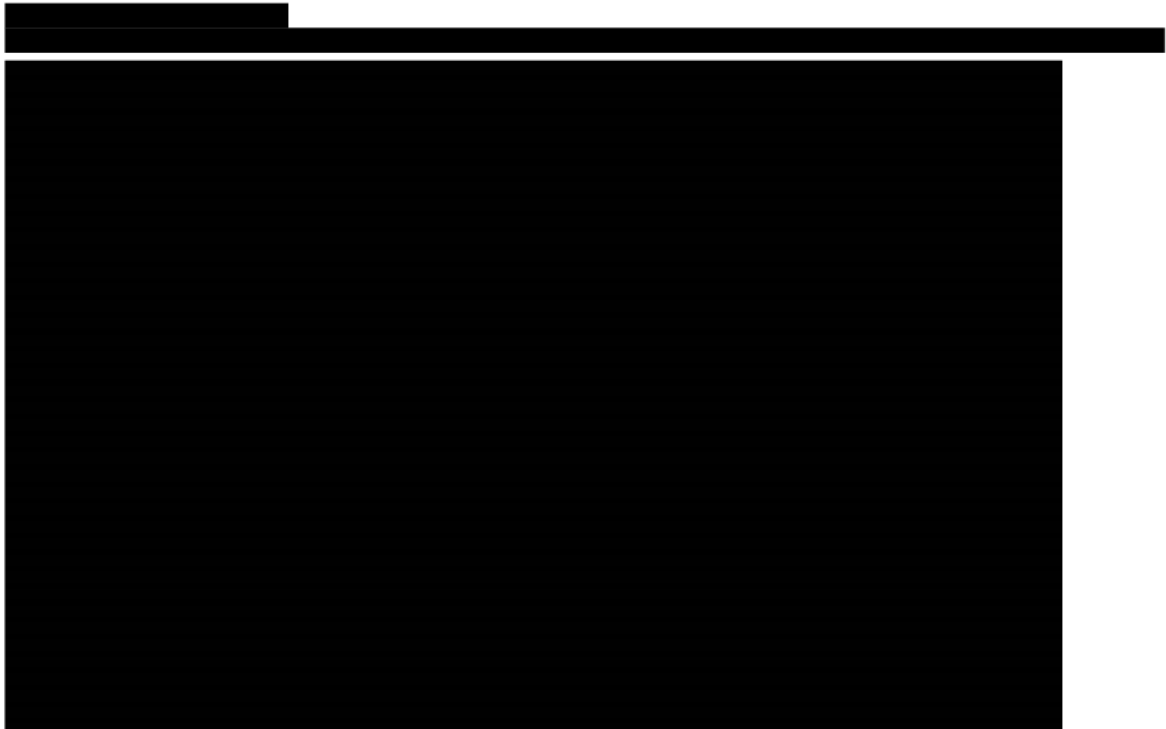
Ekstrapolacja OS



Poniżej przedstawiono wartości współczynników zgodności dopasowania ekstrapolowanych krzywych OS do danych surowych.

Rysunek 6. Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-2 – OS w stanie hormonowrażliwym DR

Rozkład	Placebo plus letrozol		Rozkład	Rybocyklib plus letrozol	
	AIC	BIC		AIC	BIC



Porównanie pośrednie

Do oceny względnej efektywności interwencji stosowanych w hormonowrażliwym zaawansowanym rakiem piersi po progresji choroby wykorzystano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej przeprowadzone w ramach modelu globalnego. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym. [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]

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia rybocylibem w stanie hormonowrażliwy DR modelowany jest w oparciu o dane surowe z badania MONALEESA-2. Poniżej przedstawiono statystyki zgodności dopasowania rozkładów do danych surowych.

Tabela 20.
Statystyki zgodności dopasowania – krzywa TTD RBC w stanie hormonowrażliwy DR

Rozkład	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dane dotyczące TTD były prawie kompletne w momencie odcięcia danych (93% pacjentów zakończyło leczenie rybocylibem). W związku z tym priorytetowe w ocenie zgodności jest dopasowanie wizualne rozkładu do danych oraz prawdopodobieństwo uzyskiwanych wyników. W kontekście prawdopodobieństwa uznano, że właściwe jest założenie stałego hazardu poza okresem dostępności danych surowych, biorąc pod uwagę 93% kompletności danych. [REDACTED]

[REDACTED]

Analogicznie jak w przypadku hormonoopornego DR w analizie przyjęto, że krzywa TTD dla IA w ramieniu RBC+IA jest równa krzywej PFS.

3.3.2.3.3. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności w stanie DR.

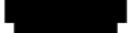
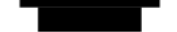
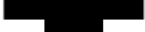
Tabela 21.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności RBC + FLV / RBC +IA w stanie DR

Scenariusz	Stan	PFS	OS	TTD
Analiza podstawowa	Hormonooporny DR			
	Hormonowrażliwy DR			
Analiza wrażliwości (scenariusz DR_DISTR)	Hormonooporny DR			
	Hormonowrażliwy DR			

(R) – rozkład ograniczony; (U) – rozkład nieograniczony

Tabela 22.
Podsumowanie założeń dla efektywności pozostałych interwencji w stanie DR_HR

Stan	Schemat	PFS / TTD		OS	
Hormonooporny DR					

Stan	Schemat	PFS / TTD		OS	
					
Hormonowrażliwy DR					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					
					

NSAI – niesteryoidowe inhibitory aromatazy; CI – przedział ufności, N/A – nie dotyczy

3.4. Zanikanie efektu leczenia

W analizie uwzględniono modelowanie zanikania efektu terapeutycznego (ang. *treatment effect waning*). Bazując na założeniach zaakceptowanych przez NICE (analiza TA810 dla abemacyklibu [11]) założono, że zanikanie efektu terapeutycznego rozpoczyna się po 8 latach. Zanikanie efektu leczenia modelowane jest liniowo w zdefiniowanym czasie – współczynnik hazardu w dla RBC wyznaczany jest w tym czasie jako średni ważony z krzywej IDFS dla RBC+IA oraz ET, gdzie wagi dostosowane są względem długości trwania zaniku efektu tak, aby na koniec wyznaczony hazard dla RBC+IA był równy hazardowi dla ET. Punkt czasowy zakończenia naliczania zanikania efektu terapeutycznego jest wyznaczony jako punkt, w którym prawdopodobieństwo IDFS w tym punkcie jest równe prawdopodobieństwu przeżycia w tym punkcie w populacji ogólnej. Założenia te są zgodne z założeniami przyjętymi w polskiej analizie dla abemacyklibu (ZLC 191/2024). Za cytowaną analizą przeprowadzono następujące analizy wrażliwości:

- początek naliczania zaniku efektu terapeutycznego w 4. roku, koniec w 8. roku (w analizie 191/2024 początek przyjęto w 3. roku na podstawie czasu trwania leczenia abemacyklibem, założenie zmieniono w celu dostosowania do maksymalnego czasu trwania terapii rybocyklibem),
- brak zanikanie efektu terapeutycznego.

W analizie NICE TA810 początek i koniec zanikania efekty terapeutycznego określono w oparciu o wyniki badania monarchE, w którym efekt terapeutyczny abemacyklibu utrzymywał się w czasie po

zakończeniu leczenia – analogiczny efekt oczekiwany jest w przypadku rybocyklibu. Dodatkowo założenie to jest poparte wynikami długoterminowego badania ATAC, w którym raportowano 10-letnie wyniki zdrowotne dla anastrozolu i tamoksyfenu i wykazano trwały efekt terapii do 8 lat dla jednej terapii endokrynnnej w porównaniu do drugiej. W świetle cytowanych wyników scenariusz szybkiego zanikania efektu terapii należy uznać za skrajnie konserwatywny.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących zanikania efektu terapeutycznego.

Tabela 23.
Zanikanie efektu terapeutycznego - założenia

Scenariusz	Założenie	Uzasadnienie
Analiza podstawowa	Początek 8. rok, koniec 29,6 lat	Na podstawie analizy dla abemacyklibu: "W oparciu o długoterminowy efekt leczenia zaobserwowany w przypadku ET na podstawie danych z badań historycznych I przy braku dodatkowych dowodów założono, że zanikanie efektu leczenia rozpoczyna się od 8. roku." [12] Koniec naliczania efektu terapeutycznego ustalono jako punkt, w którym prawd. IDFS jest równe prawd. przeżycia w populacji ogólnej.
Scenariusz Waning_min		Brak uwzględnienia zanikania efektu
Scenariusz Waning_max	Początek 4. rok, koniec 8. rok	Rozpoczęcie zanikania po maksymalnym czasie trwania terapii rybocyklibem oraz szybkie zanikanie efektu.

3.5. Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) przyjęto zgodnie z danymi z badania NATALEE wykorzystanymi w modelu globalnym, w którym uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia występujące u co najmniej 5% pacjentów dla co najmniej jednej z porównywanych interwencji. Zdarzenia niepożądane stopnia 1. i 2. nie zostały uwzględnione w obliczeniach ze względu na fakt, iż w większości nie są związane ze znaczącym nakładem kosztów lub redukcją jakości życia związanej ze zdrowiem. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych obliczono jako liczbę wystąpień danych zdarzeń w stosunku do całkowitej liczby pacjentów w ramieniu RBC+IA lub IA.

Tabela 24.
Prawdopodobieństwo wystąpienia AE uwzględnionych w analizie

Zdarzenia niepożądane (co najmniej 3. stopnia)	RBC + IA	ET
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	7,68%	0,70%
Biegunka	0,63%	0,12%
Leukopenia	3,72%	0,08%
Limfocytopenia	0,48%	0,00%
Neutropenia	28,11%	0,57%

3.6. Użyteczności

3.6.1. Wprowadzenie

Stany zdrowia uwzględnione w analizie obejmują stan wolny od choroby inwazyjnej (IDFS), stan wznowy miejscowej (NMR), stan remisji, stan wznowy odległej (DR), stan drugiego pierwotnego nowotworu (SPM) oraz zgon. Zgodnie z definicją dla stanów zgon oraz SPM jako stanów absorbujących, niezwiązanych z dodatkowymi efektami zdrowotnymi, nie określono użyteczności stanów zdrowia. W przypadku użyteczności stanów zdrowia w modelu dla stanu DR uwzględniono dodatkowy spadek w przypadku wystąpienia dalszej progresji choroby.

Podstawowym źródłem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia jest badanie NATALEE. Zastosowanie danych z badania NATALEE pozwala na zdefiniowanie użyteczności większości stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (z wyjątkiem użyteczności stanu zdrowia pacjentów w stanie wznowy odległej, u których wystąpiła progresja choroby w stanie DR; dla tych pacjentów odpowiednie wartości odnaleziono w badaniach rejestracyjnych dla rybocyklibu stosowanego u pacjentów z chorobą zaawansowaną – MONALEESA-2 i MONALEESA-3) na podstawie jednego źródła danych. Ponadto badanie to przeprowadzono w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdefiniowanej w analizie.

W ramach prac nad analizą odnaleziono systematyczny przegląd danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z wczesnym rakiem piersi oraz leczonym adiuwantowo (analiza przeprowadzona dla abemacyklibu w 2024 roku oceniona przez AOTMiT, zlecenie 191/2024 [12]), na podstawie którego określono alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia, które zastosowano w obliczeniach analizy wrażliwości. Ponieważ odnalezionych przegląd, wg zapisów wytycznych AOTMiT jest aktualny, tj. nie minęło 5 lat od jego publikacji, nie przeprowadzono dodatkowego przeszukania w tym zakresie.

Oprócz użyteczności stanów zdrowia, w analizie uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz korektę użyteczności o wiek pacjentów (na podstawie danych polskich z publikacji Golicki 2021 [13]). Jednocześnie w analizie założono, że użyteczność każdego ze stanów zdrowia uwzględnionych w analizie nie może być wyższa od użyteczności populacji ogólnej.

3.6.2. Użyteczności stanów zdrowia – badanie NATALEE

W badaniu NATALEE użyteczności stanów zdrowia oceniany były za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane oceniane były co 12 tygodni przez 24 miesiące, a później co 24 tygodni do wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo ocenę użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono po potwierdzeniu

pierwszego nawrotu do momentu wystąpienia nawrotu odległego w przypadku, gdy pierwszy nawrót nie był nawrotem odległym, do ostatniej wizyty związanej z leczeniem (po zakończeniu wszystkich badanych interwencji) oraz przez 12 miesięcy po potwierdzeniu wystąpienia nawrotu odległego.

Na podstawie wyników z badania NATALEE przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności (dla EQ-5D-5L) przedstawionych w publikacji Golicki 2019 [14] autorzy modelu globalnego przeprowadzili dalszą analizę przy zastosowaniu modeli GEE (uogólnione równania estymujące, ang. *generalized estimating equation*) w celu uwzględnienia korelacji ze zmiennymi zależnymi. Analizie poddano 4 modele uwzględniające kombinacje następujących rozłącznych stanów:

- IDFS w czasie leczenia RBV+IA,
- IDFS w czasie leczenia endokrynnego (ET),
- IDFS bez leczenia,
- NMR,
- SPM,
- DR.

Poniżej przedstawiono strukturę modeli poddanych analizie.

Tabela 25.
Modele regresji dla użyteczności stanów zdrowia (badanie NATALEE) rozważane w analizie

Model	Stała	Wartość bazowa	IDFS (R+ET)	IDFS (ET)	IDFS Off-Tx	IDFS On-Tx (R+ET)	IDFS On-Tx (ET)	PR	NMR	SPM	DR
1	✓	✓	✓	✓				✓			
2	✓	✓			✓	✓	✓	✓			
3	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
4	✓	✓			✓	✓	✓		✓	✓	✓

[REDACTED]					
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 analizie podstawowej do określenia użyteczności stanu zdrowia IDFS w czasie leczenia uwzględniono wartość oszacowaną dla terapii endokrynnej jako wartości referencyjnej. Wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na wartości użyteczności stanów zdrowia określono przy

uwzględnieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionej w rozdz. 3.5 oraz spadków użyteczności przedstawionych w rozdz. 3.6.4. W obliczeniach uwzględniono fakt, iż wartość użyteczności stanu IDFS w czasie leczenia ET uwzględniają już w sobie również wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na wyznaczoną wartość, poprzez naliczanie spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych do różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla ocenianej interwencji względem interwencji bazowej (ET).

W analizie założono, że pacjenci w stanie remisji mają użyteczność stanu zdrowia równą użyteczności populacji ogólnej (patrz rozdz. 3.6.5). Wartości użyteczności dla stanu bez progresji choroby u pacjentów z nawrotem odległym określono w oparciu o wyniki badania NATALEE zgodnie z przyjętym modelem regresji. Jednocześnie w badaniu NATALEE nie były oceniane wyniki zdrowotne u pacjentów z dalszą progresją w stanie DR, co uniemożliwiło określenie użyteczności tego stanu zdrowia na podstawie wyników badania NATALEE. Odpowiednie wartości określono w oparciu o wyniki badań MONALEESA-2 i MONALEESA-3 dla pacjentów hormonowrażliwych i hormonoopornych poprzez zastosowanie procentowej zmiany wartości użyteczności stanu zdrowia wolnego od progresji i wartości użyteczności stanu zdrowia po progresji choroby. Omawiane procentowe zmiany wartości użyteczności wynoszą [REDACTED] dla pacjentów hormonowrażliwych i [REDACTED] dla pacjentów hormonoopornych. W analizie podstawowej nie uwzględniono wartości użyteczności stanu IDFS w czasie leczenia zróżnicowanych względem typu leczenia bezpośrednio z modelu ze względu na fakt, iż pomimo wyższej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu RBV + IA, użyteczność stanu zdrowia IDFS w czasie leczenia RBV + IA jest wyższa od użyteczności stanu IDFS w czasie leczenia ET. W analizie wrażliwości przyjęto podejście konserwatywne, w którym założono, że różnica w użyteczności stanu zdrowia IDFS w czasie leczenia w zależności od stosowanego schematu terapii wynika jedynie z różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu zróżnicowanych wartości użyteczności w zależności od typu przyjmowanego leczenia bezpośrednio z modelu 4. Jednocześnie w podejściu tym nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, aby uniknąć podwójnego naliczania efektów zdrowotnych.

Poniżej przedstawiono finalne wartości użyteczności stanów zdrowia wynikające z przyjętych założeń.

Tabela 27.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
Analiza podstawowa			
IDFS w czasie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	NATALEE
IDFS bez leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	NATALEE
NMR	[REDACTED]	[REDACTED]	NATALEE
DR - PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	NATALEE
DR – PPS, pacjenci hormonowrażliwi	[REDACTED]		NATALEE, MONALEESA-2

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
DR – PPS, pacjenci hormonooporni		I	NATALEE, MONALEESA-3
Zdarzenia niepożądane	Spadki użyteczności naliczane do różnicy w częstości występowania między interwencją a IA		Rozdz. 3.6.4
Remisja	Jak w populacji ogólnej		
Analiza wrażliwości (Scenariusz U_Tr)			
IDFS w czasie leczenia RBV+IA			NATALEE
IDFS w czasie leczenia ET			NATALEE
IDFS bez leczenia			NATALEE
NMR			NATALEE
DR - PFS			NATALEE
DR – PPS, pacjenci hormonowrażliwi		-	NATALEE, MONALEESA-2
DR – PPS, pacjenci hormonooporni		-	NATALEE, MONALEESA-3
Zdarzenia niepożądane	Różnica w użytecznościach związanych ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględniona poprzez zróżnicowanie wartości w stanie IDFS		
Remisja	Jak w populacji ogólnej		

3.6.3. Użyteczności stanów zdrowia – dane literaturowe

W ramach prac nad analizą odnaleziono przegląd systematyczny danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony w 2024 roku w analizie dotyczącej stosowania abemacyklibu w analizowanej populacji pacjentów (zlecenie 191/2924 [12]). Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 28.
Strategia przeszukania bazy Medline zastosowana w analizie 191/2024

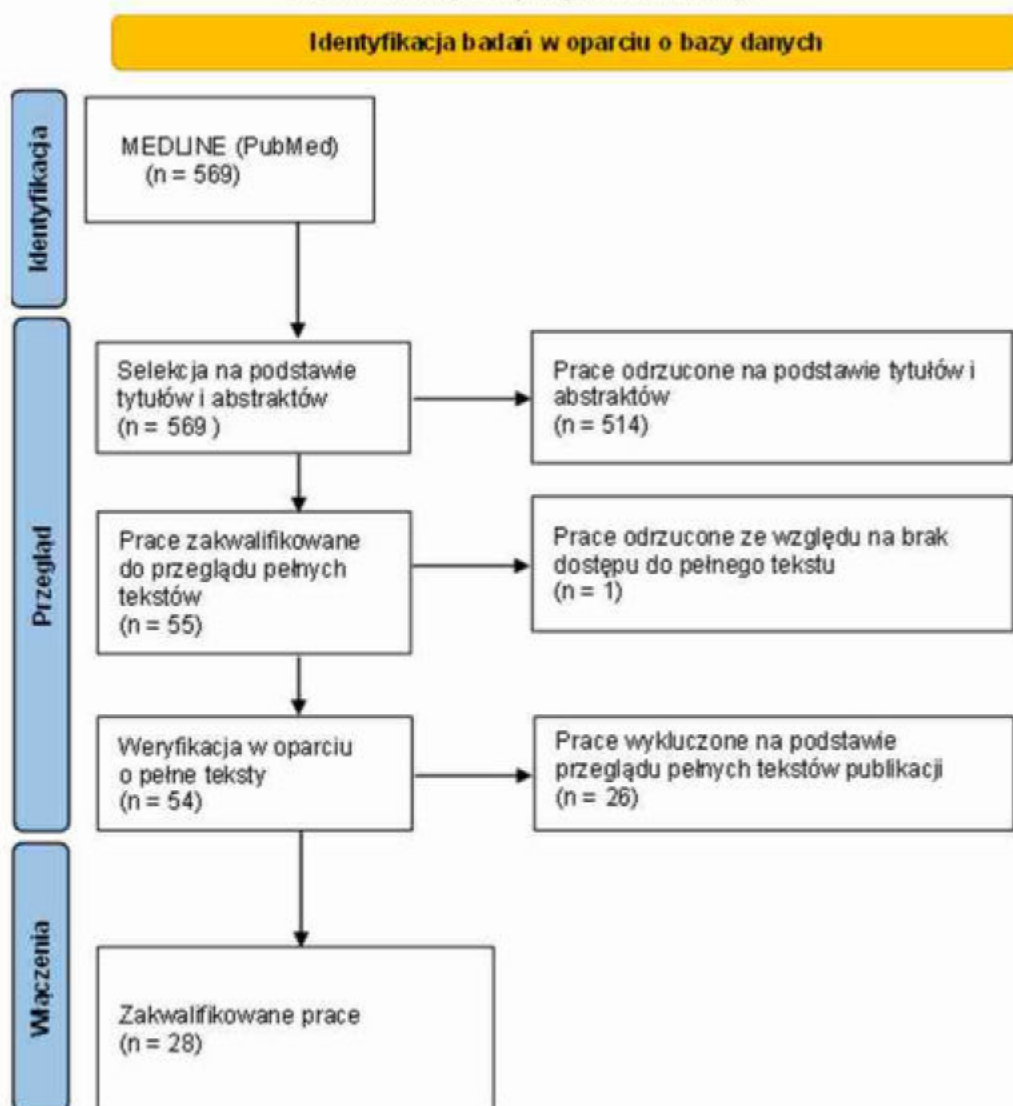
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Breast Neoplasms"[Mesh]	350 051
#2	Breast Cancer	512 915
#3	Breast Tumor	452 386
#4	Breast Carcinoma	425 787
#5	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)	520 318
#6	early	1 982 838
#7	adjuvant	409 275
#8	(adjuvant) OR (early))	2 354 079
#9	(((((Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND ((adjuvant) OR (early)))	915 599

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#10	Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year")	42 019
#11	(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (Breast Cancer)) OR (Breast Tumor)) OR (Breast Carcinoma)) AND ((adjuvant) OR (early))) AND (Euroqol OR Euroquol OR EQ5D OR EQ 5D OR QALY OR "quality-adjusted life year"))	569
Data przeszukania: 19.02.2024		

Po przeprowadzeniu procesu selekcji opisanego w analizie 191/2024 do finalnej analizy zakwalifikowano 28 prac. Szczegóły dotyczące procesu selekcji przedstawiono na poniższym diagramie.

Rysunek 7.
Diagram PRISMA dla przeszukania użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego w analizie 191/2024

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Spośród 28 prac zidentyfikowanych w odnalezionym przeglądzie, w ramach prac nad niniejszą analizą uwzględniono 4 pozycje, w których opisano możliwie najszerszy zakres danych. Poniżej przedstawiono wyniki uwzględnionych badań. Analizie poddano również użyteczności stanów zdrowia zastosowane w odnalezionej analizie ekonomicznej Sra 2024 [15] dla rybocyklibu stosowanego we wczesnym raku piersi.

Rysunek 8.
Przegląd wartości użyteczności – dane literaturowe, na podstawie analizy 191/2024

Publikacja	Opis	Użyteczności	Uwagi
Sra 2024 [15]	Populacja: Analiza farmakoekonomiczna adiuwantowego leczenia abemacyklibem i rybocyklibem wczesnego raka piersi HR+ HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS: 0,87 Nawrót lokoregionalny: 0,61 Choroba zaawansowana / odległa: 0,56	-
Gil 2006 [16]	Populacja: Analiza farmakoekonomiczna adiuwantowego leczenia IA lub TMX kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS (bez komplikacji): 0,820 DFS (z komplikacjami): 0,741 Nawrót lokoregionalny: 0,718 Choroba zaawansowana / odległa: 0,462	Populacja ograniczona do kobiet po menopauzie.
Moeremans 2006 [17]	Populacja: Efektywność kosztowa anastrozolu w porównaniu z TMX we wczesnym rakiem piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	DFS 1 rok: 0,86 DFS kolejne lata: 0,92 Nawrót lokoregionalny: 0,51 Remisja: 0,81 Choroba zaawansowana / odległa: 0,54	-
Polyzoi 2023 [18]	Populacja: Analiza efektywności kosztowej terapii adiuwantowej olaparybem w porównaniu z obserwacją w leczeniu HER2-wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z mutacją BRCA1/2 w Szwecji. Metoda pomiaru użyteczności: Użyteczności IDFS uzyskano poprzez mapowanie danych EORTC QLQ-C30 z badania OlympiA na EQ-5D-3L przy użyciu algorytmu Crotta i Briggsa. Na podstawie danych literaturowych założono, że wartość użyteczności dla non-mBC jest taka sama, jak dla IDFS. Użyteczności dla choroby zaawansowanej / odległej przyjęto zgodnie z danymi literaturowymi.	IDFS: 0,869 Nawrót miejscowy: 0,869 Choroba zaawansowana / odległa: 0,685	W badaniu OlympiA, stanowiącym źródło danych o użytecznościach IDFS, pacjenci z HR+ HER2-rakiem piersi stanowili 17,7% całkowitej populacji.
Wei 2023 [19]	Populacja: Analiza efektywności kosztowej stosowania abemacyklibu w połączeniu z terapią hormonalną w HR+ HER2-wczesnym raku piersi wysokiego ryzyka w Chinach. Metoda pomiaru użyteczności: Wartości pochodzą z wcześniej opublikowanej literatury.	IDFS: 0,965 Nawrót miejscowy: 0,766 Choroba zaawansowana / odległa: 0,642 Remisja: 0,850	-

W odnalezionych źródłach danych wartości użyteczności stanów zdrowia pochodziły z danych literaturowych: innych przeprowadzonych analiz ekonomicznych oraz trzech badań bezpośrednich (Lidgren 2007 [20], Rautalin 2018 [21], Gupta 2022 [22]).

W badaniu Lidgren 2007 brało udział 361 pacjentów z diagnozą raka piersi, którzy podzieleni zostali na wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: pierwotny rak piersi bez przerzutów – pierwszy rok, pierwszy rok po wystąpieniu nawrotu, drugi i kolejne lata po wystąpieniu pierwotnego raka piersi lub nawrotu, choroba zaawansowana (odległa). Jakość życia badana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz bezpośrednio metodą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*).

Tabela 29.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – badanie Lidgren 2007

Stan zdrowia	Użyteczność EQ-5D	Użyteczności TTO
1. rok po pierwotnym raku piersi	0,696	0,901
1. rok po nawrocie	0,779	0,842
2. i kolejny rok po pierwotnym raku piersi / nawrocie	0,779	0,889
Choroba zaawansowana (odległa)	0,685	0,820

Uzyskane wartości użyteczności z badania Lidgren 2007 są znacznie zróżnicowane w zależności od metody pomiaru. W dalszej analizie w celu zachowania spójności z pozostałymi wartościami użyteczności (spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych) uwzględniono wartości EQ-5D. W analizie wrażliwości przyjęto, że użyteczność stanu IDFS będzie przyjmowała wartość jak dla stanu 1. rok po nawrocie (ze względu na nieintuicyjne niższe wartości użyteczności dla „lepszego stanu zdrowia”, jakim jest 1. rok po pierwotnym raku piersi i brak możliwości zróżnicowania użyteczności konkretnego stanu zdrowia w czasie). Analogicznie przyjęto wartość 0,779 dla użyteczności stanu NMR, zaś dla stanu DR przyjęto użyteczność 0,685. Ze względów technicznych nie uwzględniono zmiany założeń dotyczących użyteczności stanu zdrowia remisja.

W badaniu Rautalin 2018 brało udział 840 pacjentów z diagnozą raka piersi, którzy podzieleni zostali na wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: leczenie pierwotne, powrót do zdrowia (6-18 miesięcy od diagnozy), remisja, choroba zaawansowana (odległa), opieka paliatywna. Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, 15D i EORTC QLQ-30.

Tabela 30.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – badanie Rautalin 2018

Stan zdrowia	Użyteczność EQ-5D
Leczenie pierwotne	0,91
Powrót do zdrowia (6-18 miesięcy od diagnozy)	0,90
Remisja	0,88
Choroba zaawansowana (odległa)	0,82
Opieka paliatywna	0,75

Wartości z badania Rautalin 2018 odbiegają od wartości z badania Lidgren 2007. Z tego tytułu przeprowadzono również alternatywne obliczenia analizy wrażliwości przy uwzględnieniu danych z

badania Rautalin 2018. Przyjęto, że użyteczność stanu IDFS i NMR przyjmie najmniejszą spośród wartości użyteczności dla stanów leczenie pierwotne, powrót do zdrowia (6-18 miesięcy od diagnozy), remisja; zaś użyteczność stanu wznowa odległa określono w oparciu o wyniki dla stanu choroba zaawansowana (odległa) z badania. Ze względów technicznych nie uwzględniono zmiany założeń dotyczących użyteczności stanu zdrowia remisja.

W badaniu Gupta 2022 przebadano 534 pacjentów z rakiem piersi. Użyteczność stanów zdrowia (mierzoną w skali EQ-5D-5L oraz dodatkowo EQ-5D VAS i EORTC QLQ-BR23) określono dla całej próby pacjentów niezależnie od stanu zdrowia oraz dla stanów po operacji, po chemioterapii i po radioterapii. Jako że taki podział pacjentów nie odpowiada stanom zdrowia uwzględnionym w modelu, odstąpiono od uwzględnienia ich w obliczeniach modelu.

W przypadku użyteczności stanów zdrowia określonych na podstawie danych literaturowych uwzględniono również dodatkowe wartości użyteczności jak w analizie podstawowej, tj. uwzględniono spadek użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych (dla uproszczenia spadki użyteczności naliczono do różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak w analizie podstawowej), spadek użyteczności związany z wiekiem oraz ograniczenie górne wartości użyteczności przez wartość bazową populacji ogólnej.

Poniżej przedstawiono finalne wartości uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz U_L, scenariusz U_R).

Tabela 31.
Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	Scenariusz U_L	Scenariusz U_R
IDFS	0,779	0,88
NMR	0,779	0,88
DR	0,685	0,82
Zdarzenia niepożądane	Spadki użyteczności naliczane do różnicy w częstości występowania między interwencją a ET	

3.6.4. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej (oraz wybranych scenariuszach analizy wrażliwości) uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych naliczone do różnicy częstości występowania poszczególnych zdarzeń w ramieniu RBV + IA i ramieniu ET. Jako że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest niższa w ramieniu ET, różnice wyznaczono przy uwzględnieniu wartości ET jako bazowych, zakładając, że użyteczność stanu IDFS w czasie leczenia

ET z badania NATALEE uwzględnia zmianę wartości użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych tego leczenia.

Wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o dane z modelu globalnego, w którym przyjęto dane na podstawie oceny farmakoekonomicznej abemacyklibu przeprowadzonej przez NICE (NICE TA 810). W przypadku braku wartości w cytowanej analizie posiłkowano się dodatkowymi informacjami z dodatkowo odnalezionych publikacji. Jednocześnie w analizie założono, że spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego naliczane są przez miesiąc. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 32.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	-0,005	NICE TA 810
Biegunka	-0,103	Lloyd 2026
Leukopenia	-0,003	NICE TA 810
Limfocytopenia	0,00	NICE TA 810
Neutropenia	-0,007	NICE TA 810

3.6.5. Użyteczności populacji ogólnej

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, raportowane w publikacji Ara 2010. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [13], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Procentowy spadek użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981	-	
25-34	0,978	0,973	0,71%	0,82%
35-44	0,969	0,966	0,92%	0,72%
45-54	0,947	0,924	2,27%	4,35%
55-64	0,890	0,908	6,02%	1,73%
65-74	0,880	0,845	1,12%	6,94%
75 i więcej	0,780	0,749	11,36%	11,36%

Dodatkowo w analizie założono, że użyteczność każdego ze stanów zdrowia uwzględnionych w analizie nie może być wyższa od użyteczności populacji ogólnej.

3.7. Dawkowanie

3.7.1. Terapia adiuwantowa

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, tj. w oparciu o ChPL Kisqali, dawka RBC w leczeniu adiuwantowym wynosi 400 mg dziennie, przyjmowana raz na dobę przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl leczenia trwa 28 dni. RBC należy podawać jednocześnie z inhibitorem aromatazy, tj. z letrozolem lub anastrozolem. Zalecana dawka dobową w przypadku LTR wynosi 2,5 mg, zaś w przypadku ANS – 1 mg. Leki te przyjmowane są codziennie.

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH. W Polsce w omawianym wskazaniu refundowana jest goserelina. Zalecana dawka gosereliny wynosi 3,6 mg stosowana raz w ciągu 28-dniowego cyklu leczenia [23]. Odsetek pacjentów wymagających zastosowania gosereliny określono na 42,5% na podstawie danych z badania NATALEE, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 34.
Odsetek pacjentów wymagających zastosowania gosereliny na podst. badania NATALEE

Parametr	RBC + IA	IA	Razem
Liczba pacjentów stosujących goserelinę	1 102	1 066	2 168
Liczba pacjentów ogółem	2 549	2552	5 101
Odsetek pacjentów stosujących goserelinę			42,5%

RBC należy przyjmować maksymalnie do ukończenia 3 lat leczenia bądź do wystąpienia nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. Regułą zaprzestania leczenia adiuwantowego RBC po 3 latach określono poprzez maksymalną liczbę cykli leczenia w modelu wynoszącą 39 cykli.

Podsumowanie założeń w zakresie dawkowania i maksymalnego czasu trwania leczenia (maksymalnej liczby cykli leczenia) w schemacie RBC + IA przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35.
Terapia adiuwantowa – dawkowanie leków stosowanych w schemacie RBC + IA uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka dobową	Liczba dawek na cykl	Liczba dni w cyklu	Maksymalna liczba cykli
RBC + IA	RBC	400 mg	21	28	39
	LTR	2,5 mg	28*	28*	65
	ANS	1 mg	28*	28*	65
	Goserelina	3,6 mg	1	28	65

* Lek podawany codziennie – liczbę dawek / cykl i liczbę dni w cyklu terapii przypisano na podst. długości cyklu w modelu

Biorąc pod uwagę, że stosowanie gosereliny jest konieczne w przypadku leczenia inhibitorem aromatazy, nie ma natomiast takiego wymogu w przypadku TMX, średni odsetek pacjentów stosujących goserelinę w ramieniu komparatora określono na [REDACTED], zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 36.
Oszacowanie odsetka pacjentów wymagających zastosowania gosereliny wśród pacjentów stosujących ET

Parametr	IA	TMX	Razem
Odsetek pacjentów stosujących terapię	[REDACTED]	[REDACTED]	100,0%
Odsetek pacjentów stosujących goserelinę	42,5%	0,0%	[REDACTED]

W celu określenia dawkowania LTR, ANS, TMX przeanalizowano charakterystyki odpowiednich produktów leczniczych, zgodnie z którymi:

- zalecana dawka LTR wynosi 2,5 mg raz dziennie [24];
- zalecana dawka ANS to jedna tabletkę 1 mg doustnie raz na dobę [25];
- zwykle stosowana dawka dobową TMX wynosi 20–40 mg, dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca [26].

Ponadto zgodnie z zapisami ChPL, w leczeniu adiuwantowym u kobiet z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z obecnością receptorów hormonalnych terapię LTR należy kontynuować przez 5 lat lub do czasu wystąpienia wznowy nowotworu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze [24]. Analogicznie, hormonalne leczenie adiuwantowe z zastosowaniem ANS jest zalecane przez 5 lat [25]. W przypadku TMX stosowanego w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, ChPL zaleca co najmniej 5-letnią kurację, wskazując

jednocześnie, że nie ustalono jeszcze optymalnego czasu trwania leczenia [26]. W związku z tym, w obliczeniach dla LTR, ANS, TMX oraz gosereliny uwzględniono 5-letni okres leczenia określony jako maksymalnie 65 cykli leczenia.

Podsumowanie założeń w zakresie dawkowania, maksymalnego czasu trwania leczenia (maksymalnej liczby cykli leczenia) oraz odsetka pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach ET przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37.
Terapia adiuwantowa – dawkowanie leków stosowanych w ramach ET w analizie

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka dobową	Liczba dawek na cykl	Liczba dni w cyklu	Maksymalna liczba cykli
IA	LTR	2,5 mg	28*	28*	65
	ANS	1 mg	28*	28*	65
	TMX	20 mg	28*	28*	65
	Goserelina	3,6 mg	1	28	65

* Lek podawany codziennie – liczbę dawek / cykl i liczbę dni w cyklu terapii przypisano na podst. długości cyklu w modelu

Rzeczywista dawka leków w praktyce klinicznej może być inna niż wynika ze schematu dawkowania. W globalnym modelu uwzględniono modyfikację dawkowania za pomocą współczynników względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*), których wartości określono na podstawie badania NATALEE. W badaniu tym średnie wartości RDI zostały wyznaczone jako iloraz skumulowanej dawki otrzymanej do planowanej dawki, która została mu przepisana. Wartości współczynników RDI zaimplementowane w oryginalnym modelu na podstawie badania NATALEE zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Terapia adiuwantowa – współczynniki RDI – dane w oryginalnym modelu

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI
RBC + IA	RBC	██████
	LTR	██████
	ANS	██████
	Goserelina	██████
ET	LTR	██████
	ANS	██████
	TMX	██████
	Goserelina	██████

W przypadku RBC średnia wartość RDI wynika z dwóch czynników: stosowanie niższej dawki przez część pacjentów lub pomijanie dawki przez pacjentów. W praktyce klinicznej możliwa jest sytuacja, w której rzeczywiste dawkowanie będzie inne niż uzyskano w randomizowanym badaniu klinicznym.

Zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (scenariusz RDI_RBC) przy założeniu wyższego RDI równego [REDACTED]. W wariancie tym rzeczywista dawka leku będzie wyższa niż w wariancie podstawowym. Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń przy uwzględnieniu niższych wartości RDI.

3.7.2. Terapie po progresji

Zgodnie z zapisami PL B.9, dawkowanie leków w ramach schematów inhibitor CDK4/6 + IA / FLV wygląda następująco:

- zalecana maksymalna dawka dobową RBC to 600 mg/dobę codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni;
- zalecana maksymalna dawka dobową PALB to 125 mg/dobę codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni;
- zalecana maksymalna dawka dobową ABEM: 300 mg/dobę, codziennie, 1 cykl trwa 28 dni,
- dawka FLV stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 to 500 mg/dobę, w 1., 15. oraz 29. dniu a następnie raz na miesiąc,
- dawka dobową IA stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 to:
 - w przypadku LTR: 2,5 mg/dobę,
 - w przypadku ANS: 1 mg/dobę,
 - w przypadku EXE: 25 mg/dobę.

Dawkowanie FLV w monoterapii jest zgodne z dawkowaniem przedstawionym w PL – zalecana dawka wynosi 500 mg podawanych w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg podaną po 2 tygodniach od podania pierwszej dawki [27]. W obliczeniach dla FLV (w monoterapii i w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6) przyjęto upraszczająco, że kolejne dawki FLV podawane są co cykl w modelu (tj. 28 dni) z jedną dodatkową dawką w 1. cyklu.

Dawkowanie LTR, ANS, TMX w leczeniu zaawansowanego raka piersi nie różni się od dawkowania w leczeniu adiuwantowym przedstawionym w rozdz. 3.7.1.

Zalecana dawka kapecytabiny w monoterapii wynosi 1250 mg/m² podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m²) przez 14 dni, a następnie siedmiodniowa przerwa [28].

Podsumowanie założeń dotyczących schematów dawkowania w modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39.

Terapie po progresji – schematy dawkowania uwzględnione w obliczeniach

Substancja czynna	Dawka dobową	Liczba dawek / cykl terapii	Liczba dni w cyklu terapii
RBC	600 mg	21	28
PALB	125 mg	21	28
ABEMA	300 mg	28	28
FLV, cykl 1	500 mg	2	28
FLV, cykl 2+	500 mg	1	28
LTR	2,5 mg	28*	28*
ANS	1 mg	28*	28*
EXE	25 mg	28*	28*
TMX	20 mg	28*	28*
Kapecytabina	2500 mg/m ²	14	21

* Lek podawany codziennie – liczbę dawek / cykl i liczbę dni w cyklu terapii przypisano na podst. długości cyklu w modelu

W oryginalnym modelu dla RBC, PALB, ABEMA oraz dla chemioterapii uwzględniono modyfikację dawki z wykorzystaniem współczynników RDI, które zostały określone na podstawie danych z badań klinicznych dla tych leków lub na podstawie zapisów dotyczących dawkowania. Dla pozostałych leków przyjmowano RDI równe 100%.

Dla RBC, PALB i ABEMA średnia wartość RDI wynika z dwóch czynników: stosowanie niższej dawki przez część pacjentów lub pomijanie dawki przez pacjentów. W obliczeniach modelu wraz ze zmniejszaniem wartości RDI zmniejsza się koszt stosowania danego leku. O ile w warunkach polskich takie podejście jest właściwe w przypadku pomijania dawki leku, o tyle zmniejszenie dawki w przypadku PALB i ABEMA nie będzie skutkowało spadkiem kosztu stosowania tych leków. Wynika to z faktu, że w ramach refundacji dla pacjentów wymagających zmniejszenia dawki, dostępne są opakowania zawierające tabletki z niższą dawką tych leków, jednak koszt pojedynczej tabletki jest taki sam bez względu na stosowaną dawkę. Z tego powodu uznano za zasadną modyfikację średnich wartości RDI dla tych leków. Ponieważ nie jest wiadomo, jaka część obniżki RDI przypadka na zmniejszenie, a jaka na pominięcie dawki, zmodyfikowane RDI obliczono jako średnie z oryginalnych RDI oraz równych 100%. Modyfikacja taka nie jest potrzebna w przypadku RBC, gdyż niższe dawkowanie będzie oznaczać stosowanie mniejszej liczby tabletek w ciągu doby.

Dane z oryginalnego modelu oraz dane zmodyfikowane przedstawiono w poniższej tabeli. W wariancie podstawowym niniejszej analizy za poprawniejsze uznano stosowanie zmodyfikowanych wartości RDI. Dane z oryginalnego modelu uwzględniono w scenariuszu analizy wrażliwości (RDI_PP_min). Przeprowadzono również dodatkowe obliczenia analizy wrażliwości maksymalizujące wartość RDI (scenariusz RDI_PP_max), w których dla palbocyklibu i abemacyklibu przyjęto 100% RDI, zaś dla rybocyklibu uwzględniono modyfikację jak w analogicznym scenariuszu dla terapii adiuwantowej.

Tabela 40.
Terapie po progresji – współczynniki RDI

Schemat	Substancja czynna	Dane z oryginalnego modelu (RDI_PP_min)	Dane zmodyfikowane (podstawowe)	Wyższe RDI (RDI_PP_maks)
RBC + FLV	RBC	████	████	████
	FLV	████	████	████
PALB + FLV	PALB	████	████	████
	FLV	████	████	████
ABEM + FLV	PALB	████	████	████
	FLV	████	████	████
PALB + IA	PALB	████	████	████
	LTR	████	████	████
	ANS	████	████	████
	EXE	████	████	████
RBC + IA	RBC	████	████	████
	LTR	████	████	████
	ANS	████	████	████
	EXE	████	████	████
ABEM + IA	ABEM	████	████	████
	LTR	████	████	████
	ANS	████	████	████
	EXE	████	████	████
FLV	FLV	████	████	████
LTR	LTR	████	████	████
ANS	ANS	████	████	████
TMX	TMX	████	████	████
CTH	Kapecytabina	████	████	████

W praktyce klinicznej możliwa jest sytuacja, w której rzeczywiste dawkowanie będzie inne niż uzyskano w randomizowanych badaniach klinicznych. Z tego powodu uwzględniono dodatkowy wariant analizy wrażliwości (scenariusz RDI_PP_maks) przy założeniu wyższego RDI dla RBC (średnia z wartości średniej RDI oraz maksymalnego równego 100%) oraz 100% wartości RDI dla PALB, ABEMA i CTH.

3.8. Zużycie zasobów

3.8.1. IDFS

W ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie IDFS w modelu globalnym uwzględniono wizyty u lekarza POZ oraz badanie mammograficzne. Częstość wykonania na rok oraz odsetek osób korzystających z danego świadczenia określono w modelu globalnym na podstawie analizy dotyczącej neratynibu przedłożonej w NICE (TA612).

Analogiczne dane odnaleziono w analizie ekonomicznej dla abemacyklibu w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią (analiza 191/2024 [12]). W analizie tej w ramach monitorowania stanu zdrowia IDFS uwzględniono mammografię, onkologiczną poradę specjalistyczną oraz echokardiografię, których częstość określono na podstawie analizy ekonomicznej dla trastuzumabu emtanzyny w leczeniu adiuwantowym chorych na HER2-dodatniego raka piersi (AE Kadcyła 2020). Dodatkowo uwzględniono przeprowadzenie jednego konsylium lekarskiego rocznie na podstawie analizy dla pertuzumabu w adiuwantowym leczeniu wczesnego raka piersi HER2-dodatniego przedłożonej w NICE (TA569).

Zestawienie danych uwzględnionych w modelu globalnym oraz analizie ekonomicznej 191/2024 w zakresie monitorowania w stanie IDFS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41.
Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie IDFS

Badanie	Liczba wykonań / rok		Odsetek pacjentów	
	Model globalny	AE 191/2024	Model globalny	AE 191/2024
Wizyta u lekarza POZ	■	-	■	-
Mammografia	■	1	■	100%
Onkologiczna porada specjalistyczna	-	1. rok: 1,5 ≥2. rok: 0,5	-	100%
Echokardiografia	-	1. rok: 2 ≥2. rok: 1	-	100%
Konsylium lekarskie	-	1	-	100%

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli powyżej określono świadczenia wykonywane w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjentów, zgodnie z poniższą tabelą. Należy zauważyć, że założenia dotyczące wizyty u lekarza POZ rozliczane w ramach stawki kapitałowej nie mają znaczenia na oszacowane koszty monitorowania, w związku z czym zostały pominięte w dalszych obliczeniach. Ponadto w obliczeniach nie uwzględniono kosztu konsylium lekarskiego – świadczenia dedykowane

opracowaniu indywidualnego planu leczenia przez wielodyscyplinarny zespół terapeutyczny oraz koordynację procesu leczenia, tj. świadczenie *Plan leczenia onkologicznego* (5.53.01.0001000) oraz *Konsylium lekarskie* (5.60.01.0000003), dostępne są w ramach świadczeń do sumowania z grupami JGP do rozliczenia jednorazowo w całym procesie leczenia nowotworu i najpewniej rozliczane są na wcześniejszym etapie leczenia.

Tabela 42.

Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie IDFS – dane uwzględnione w obliczeniach

Badanie	Liczba wykonań / rok					Odsetek pacjentów
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok i kolejne lata	
Mammografia	1	1	1	1	1	100%
Onkologiczna porada specjalistyczna	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5	100%
Echokardiografia	2	1	1	1	1	100%

3.8.2. Wznowa miejscowa

Analogicznie jak w przypadku monitorowania stanu zdrowia pacjenta w stanie IDFS, zużycie zasobów w ramach monitorowania pacjentów z stanie NMR w modelu globalnym określono na podstawie analizy NICE TA612, zaś w analizie 191/2024 na podstawie AE Kadcyła 2020. Dane uwzględnione w modelu globalnym oraz 191/2024 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie NMR

Badanie	Liczba wykonań / rok		Odsetek pacjentów	
	Model globalny	AE 191/2024	Model globalny	AE 191/2024
Mammografia	■	1	■	100%
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	2	■	100%
Echokardiografia	■	4	■	100%
Badanie MUGA*	■	-	■	-
Tomografia komputerowa	■	2	■	100%
Próby wątrobowe	■	-	■	-

* Wielobramkowa angiografia radioizotopowa

Dane raportowane w obu analizowanych źródłach są względnie spójne, przy czym lista badań uwzględniona w modelu globalnym jest szersza. Finalnie świadczenia wykonywane w ramach monitorowania pacjentów w stanie NMR w obliczeniach niniejszej analizy określono zgodnie z danymi pierwotnie uwzględnionymi w modelu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 44.

Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie NMR – dane uwzględnione w obliczeniach

Badanie	Liczba wykonań / rok	Odsetek pacjentów
Mammografia	■	■
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	■
Echokardiografia	■	■
Badanie MUGA*	■	■
Tomografia komputerowa	■	■
Próby wątrobowe	■	■

* Wielobramkowa angiografia radioizotopowa

Dodatkowo w modelu uwzględniono fakt, że pacjenci, u których wystąpi wznowa miejscowa, otrzymują leczenie w postaci mastektomii, rekonstrukcji piersi oraz radioterapii. W modelu globalnym odsetki pacjentów, u których wykonywane są ww. procedury, określono na podstawie analizy NICE TA810, w której z kolei powoływano się na analizę NICE TA569. Analiza NICE TA569 jest również pierwotnym źródłem danych, które uwzględniono w analizie 191/2024. Dane uwzględnione w modelu i analizie 191/2024 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.

Procedury i odsetki pacjentów, u których są one wykonywane w stanie NMR

Procedura	Odsetek pacjentów	
	Model globalny	AE 191/2024
Mastektomia	■	100%
Rekonstrukcja piersi	■	100%
Radioterapia	■	89%
Konsylium lekarskie	■	100%

Analizując powyższe dane można stwierdzić, że pomimo odwoływania się do tego samego źródła danych, występują różnice w odsetkach pacjentów, u których wykonywana jest radioterapia. Biorąc pod uwagę, że odsetek 89% odnosi się do pacjentów uprzednio nieleczonych radioterapią [29], został on odpowiednio przeliczony przez autorów modelu globalnego na odsetek pacjentów w stanie NMR ogółem. Nie jest jasne natomiast, w jaki sposób odsetek 89% został zaaplikowany w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy 191/2024. W związku z tym w obliczeniach niniejszej analizy uwzględniono, że ■ pacjentów w stanie NMR jest leczonych radioterapią.

3.8.3. Remisja

W poniższej tabeli przedstawiono dane w zakresie zużycia zasobów w stanie remisja uwzględnione w modelu globalnym (określone w oparciu o NICE TA612) oraz w analizie 191/2024 (określone w oparciu o AE Kadcyła 2020).

Tabela 46.
Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie remisja

Badanie	Liczba wykonanych / rok		Odsetek pacjentów	
	Model globalny	AE 191/2024	Model globalny	AE 191/2024
Wizyta u lekarza POZ	■	-	■	-
Mammografia	■	0,5	■	100%
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	0,5	■	100%
Echokardiografia	■	-	■	-
Badanie MUGA*	■	-	■	-

* Wielobramkowa angiografia radioizotopowa

Zgodnie z powyższą tabelą, w modelu globalnym uwzględniono szerszą listę badań oraz częstsze ich wykonywanie w porównaniu z danymi z analizy 191/2024. Finalnie świadczenia wykonywane w ramach monitorowania pacjentów w remisji w obliczeniach niniejszej analizy określono zgodnie z danymi pierwotnie uwzględnionymi w modelu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 47.
Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie remisja – dane uwzględnione w obliczeniach

Badanie	Liczba wykonanych / rok		Odsetek pacjentów
	1. rok	2. rok i kolejne lata	
Mammografia	■	■	■
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	■	■
Echokardiografia	■	■	■
Badanie MUGA*	■	■	■

* Wielobramkowa angiografia radioizotopowa

3.8.4. Wznowa odległa

W przypadku zużycia świadczeń w ramach monitorowania pacjenta ze wznową odległą dane wykorzystane w analizie 191/2024 są niedostępne. Tym samym w obliczeniach uwzględniono dane z modelu globalnego, gdzie zużycie zasobów w stanie wznowy odległej określono na podstawie analiz NICE TA612 oraz NICE TA810, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 48.

Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie wznowy odległej – dane uwzględnione w obliczeniach

Badanie	Liczba wykonań / rok	Odsetek pacjentów
Echokardiografia	■	■
Badanie MUGA*	■	■
Morfologia krwi	■	■
Elektrokardiografia	■	■
Konsultacja onkologiczna	■	■
Analiza składników osocza/surowicy	■	■
Badanie RTG	■	■

* Wielobramkowa angiografia radioizotopowa

3.9. Kolejne linie leczenia po progresji choroby

3.9.1. Wznowa miejscowa

W analizie przyjęto, zgodnie z modelem globalnym, że osoby wchodzące do stanu NMR otrzymywały letrozol lub anastrozol (na podstawie analizy dla abemacyklibu we wczesnym raku piersi HR+ / HER2- ocenianej przez NICE). Odsetek osób otrzymujących poszczególne leczenie oparto na danych dostępnych w badaniu NATALEE.

Tabela 49.

Terapie stosowane po wznowie miejscowej (stan NMR) – dane uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	RBC + IA	ET
LTR	■	■
ANS	■	■

3.9.2. Wznowa odległa

Leczenie stosowane po progresji do choroby zaawansowanej (tj. w stanie DR) ustalono na podstawie dla polskiej praktyki klinicznej określonej na podstawie raportu ■

■

■

■

■

■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Biorąc pod uwagę zapis PL dotyczący jednorazowej możliwości zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6, dane przedstawione w powyższej tabeli zróżnicowano względem terapii

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

3.10.2. Koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie

3.10.2.1. KOSZTY JEDNOSTKOWE

Komparatory w niniejszej analizie obejmują LTR, ANS oraz TMX (patrz rozdz. 2.4). Wszystkie te substancje refundowane są w ramach wykazu otwartego bezpłatnie do wysokości limitu. Ponadto w obliczeniach uwzględniono refundowaną w ramach wykazu otwartego z odpłatnością ryczałtową goserelinę, która stosowana jest jako lek dodatkowy u części pacjentek w stanie przedmenopauzalnym.

W ramach kolejnych linii leczenia po progresji choroby w obliczeniach uwzględniono substancje refundowane zarówno w ramach wykazu otwartego (LTR, ANS, TMX), programu lekowego (RBC, PALB, ABEM), jak i w ramach katalogu chemioterapii - FLV i kapecytabina (rozdz. 3.9).

W przypadku leków refundowanych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii nie występują dopłaty pacjentów, a koszty ich stosowania są w całości pokrywane przez płatnika publicznego. Z kolei refundacja LTR, ANS i TMX w ramach wykazu otwartego zakłada wydawanie pacjentowi leku bezpłatnie do wysokości limitu finansowania, zaś w przypadku gosereliny z odpłatnością ryczałtową – w przypadku tych leków występuje współpłacenie pacjentów za leki.

Realny koszt rybocyklu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi określono na podstawie informacji od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED] W celu określenia kosztów pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w obliczeniach przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [32] oraz sprawdzono komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [33]. Dodatkowo w przypadku leków refundowanych w programie lekowym przeanalizowano zamówienia publiczne z 2. połowy roku 2024 dostępne w portalu IKAR Pro. Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak wyznaczony koszt płatnika nie jest wyższy niż koszt określony na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ [34] (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie z obwieszczenia). Odpłatność pacjenta określono zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.

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_Polish Costs' w sekcji 'Drug Costs'.

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

Tabela 58.
Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych

Substancja czynna / jednostka	Koszt jednostkowy NFZ					Odpłatność pacjenta
	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Zamówienia publiczne	Wartość w obliczeniach	
LTR / mg	0,75 zł	-	0,76 zł	-	0,75 zł	0,02 zł
ANS / mg	1,90 zł	-	2,01 zł	-	1,90 zł	0,19 zł
Goserelina / mg	48,01 zł	-	48,03 zł	-	48,01 zł	3,13 zł
TMX / mg	0,03 zł	-	0,03 zł	-	0,03 zł	0,00 zł
FLV / mg	1,08 zł	0,44 zł	0,44 zł	-	0,44 zł	0,00 zł
Kapecytabina	0,0075 zł	0,0029 zł	0,0029 zł	-	0,0029 zł	0,00 zł
RBC / tabl.*	172,75 zł	-	-	-		0,00 zł
ABEM / tabl.	181,56 zł	-	86,18 zł	86,73 zł	86,18 zł	0,00 zł
PALB / tabl.	462,00 zł	-	231,28 zł	231,24 zł	231,24 zł	0,00 zł

* Koszt dla opakowania zawierającego 63 tabletki po 200 mg rybocyklibu stosowanego w leczeniu MBC

Tabela 59.
Koszty jednostkowe leków – wartości uwzględnione w analizie

Substancja czynna / jednostka	Analiza podstawowa	Scenariusz PERSP
LTR / mg	0,75 zł	0,76 zł
ANS / mg	1,90 zł	2,08 zł
EXE / mg	0,08 zł	0,10 zł
Goserelina / mg	48,01 zł	51,14 zł
TMX / mg	0,03 zł	0,03 zł
FLV / mg	0,44 zł	0,44 zł
Kapecytabina	0,0029 zł	0,0029 zł
RBC / tabl.*		
ABEM / tabl.	86,18 zł	86,18 zł
PALB / tabl.	231,24 zł	231,24 zł

3.10.2.2. KOSZT KOMPARATORA

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w tabeli powyżej z dawkowaniem, współczynnikami RDI i odsetkami pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne, wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem uwzględnionych w analizie komparatorów w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 60.
Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii adiuwantowej w ramieniu komparatora

Komparator	Substancja czynna	Odsetek pacjentów	Koszt substancji czynnej / cykl	Koszt komparatora / cykl
ET	LTR	■	■	■
	ANS	■	■	
	TMX	■	■	
	Goserelina	■	■	

3.10.2.3. KOSZTY LECZENIA W PRZYPADKU WZNOWY MIEJSCOWEJ

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w Tabeli 58 z dawkowaniem oraz współczynnikami RDI przedstawionymi w rozdz. 3.7, wyznaczono koszty leczenia w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61.
Podsumowanie kosztów leków stosowanych w przypadku wznowy miejscowej (w stanie zdrowia NMR)

Substancja czynna	Koszt substancji czynnej / cykl
LTR	■
ANS	■

3.10.2.4. KOSZTY LECZENIA PO PROGRESJI DO CHOROBY ZAAWANSOWANEJ

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w Tabeli 58 z dawkowaniem oraz współczynnikami RDI przedstawionymi w rozdz. 3.7, wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 62.
Podsumowanie kosztów leków stosowanych po progresji do choroby zaawansowanej (w stanie zdrowia DR)

Schemat	Substancja czynna	Koszt substancji czynnej / cykl	Koszt schematu / cykl
LTR	LTR	■	■
ANS	ANS	■	■

Schemat	Substancja czynna	Koszt substancji czynnej / cykl	Koszt schematu / cykl
TMX	TMX	████	████
RBC + FLV	RBC	████	████████████████
	FLV	██████████	
PALB + FLV	PALB	████	████████████████
	FLV	██████████	
ABEM + FLV	ABEM	████	████████████████
	FLV	██████████	
FLV	FLV	██████████	████████████████
RBC + IA	RBC	████	████
	LTR	████	
	ANS	████	
	EXE	████	
PALB + IA	PALB	████	████
	LTR	████	
	ANS	████	
	EXE	████	
ABEM + IA	ABEM	████	████
	LTR	████	
	ANS	████	
	EXE	████	
CTH	Kapecytabina	████	████

* Koszt odpowiednio w 1. cyklu / w 2. i kolejnych cyklach

3.10.3. Koszty podania

Większość uwzględnionych w analizie leków ma postać doustną (wyjątek stanowi goserelina oraz fulwestrant). W obliczeniach przyjęto, że podanie leków doustnych nie generuje kosztu podania, a lek jest wydawany pacjentowi w ramach wizyt monitorujących.

Goserelina ma postać implantu, który jest wstrzykiwany podskórną, w przednią ścianę brzucha, przez lekarza lub pielęgniarkę, co cztery tygodnie (28 dni) [35]. Koszt wstrzyknięcia określono na podstawie kosztu ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego 1-go typu. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ [36]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [37] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Świadczenia w zakresie onkologii*. W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt podania gosereliny uwzględniony w analizie.

Tabela 63.

Wycena punktu dla produktu *Świadczenia w zakresie onkologii w 2. poł. 2024*

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Rodzaj świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024
02.1240.001.02	Świadczenia w zakresie onkologii	AOS	34 232 406,40 zł	19 280 376,91	1,79 zł
		Lecznictwo szpitalne	122 576 044,94 zł	68 383 196,66	

Dane z 5 grudnia 2024

Tabela 64.

Koszt podania gosereliny

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punkowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,71 zł

Fulwestrant jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w powolnym wstrzyknięciu domięśniowym raz na miesiąc z dodatkową dawką podaną po 2 tygodniach od pierwszej dawki [38]. Koszt wstrzyknięcia określono na podstawie kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL [39]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym*.

W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt podania domięśniowego i dożylnego leków z katalogu chemioterapii uwzględniony w analizie.

Tabela 65.

Wycena punktu dla świadczeń dotyczących chemioterapii w 2. poł. 2024

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024
03.0000.111.02	Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	83 000 087,66 zł	46 893 552,60	1,77 zł

Dane z 10 września 2024

Tabela 66.

Koszt podania domięśniowego i dożylnego leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punkowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,00 zł

3.10.4. Koszty monitorowania terapii

3.10.4.1. W PROGRAMIE LEKOWYM

Aktualnie w programie lekowym B.9 w ramach leczenia wczesnego, HER2-ujemnego dostępne jest leczenie olaparybem z ograniczeniem do pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA. Zgodnie z zapisami proponowanego PL dla RBC, badania diagnostyczne wskazane w ramach monitorowania leczenia w tych programach nie różnią się istotnie od aktualnie uwzględnionych w programie dla leczenia olaparybem. Zestawienie różnic w zapisach dotyczących monitorowania leczenia olaparybem w aktualnym PL oraz RBC w proponowanym PL przedstawia poniższa tabela.

Tabela 67.
Zestawienie różnic w zapisach dotyczących monitorowania leczenia olaparybem w aktualnym PL oraz RBC w proponowanym PL

Zapisy aktualnego PL dla olaparybu	Zapisy proponowanego PL dla RBC
Wykaz badań przy kwalifikacji	
Potwierdzenie obecności mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej)	Nie występuje
Nie występuje	Stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed-i okołomenopauzalnym
Nie występuje	EKG
Monitorowanie leczenia	
1) Morfologia krwi z rozmazem, 2) Oznaczenie stężenia w surowicy: - kreatyniny, - bilirubiny; - oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)	1) Morfologia krwi z rozmazem, 2) Oznaczenie stężenia w surowicy: - kreatyniny, - bilirubiny; - oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)
<u>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.*</u>	<u>Badania wykonuje się co 4 tygodnie (cykl 28 dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące.</u>
Nie występuje	Stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed i okołomenopauzalnym <i>Badania wykonuje się co 3 miesiące (+/- 14 dni).</i>
Nie występuje	EKG (w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych)
Nie występuje	Badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej i wskazań klinicznych

* Długość cyklu to 28 dni

Biorąc pod uwagę nieznaczne różnice w zapisach porównywanych programów lekowych koszt monitorowania terapii RBC + IA w niniejszej analizie określono na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi olaparybem*. Ryczałt roczny tego świadczenia określony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL [40] wynosi 1 541 pkt. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [37] na

podstawie kontraktów zawartych na rok 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi*. W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia.

Tabela 68.

Wycena punktu dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* w 2. połowie roku 2024

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	61 463 931,87 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	34 733 148,27
Wycena punktu	1,77 zł

Dane z dnia 10.09.2024 r.

Tabela 69.

Koszt monitorowania leczenia EBC z zastosowaniem RBC + IA w PL B.9

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Wycena punktu	Koszt świadczenia*	Koszt / cykl
5.08.08.0000229	Diagnostyka w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi olaparybem	1 541	1,77 zł	2 726,96 zł	209,05 zł

* Koszt roczny

3.10.4.2. W TRAKCIE LECZENIA ET

Nie odnaleziono świadczeń bezpośrednio dedykowanych monitorowaniu skuteczności leczenia z zastosowaniem ET. W związku z czym koszty monitorowania w trakcie leczenia tymi substancjami określono łącząc zużycie zasobów w stanie zdrowia IDFS opisane w rozdz. 3.7.1 oraz koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 3.9.3.1, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 70.

Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem ET

Procedura / świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Onkologiczna porada specjalistyczna	78,71 zł	■	■	■	■	■
Echokardiografia	186,03 zł	■	■	■	■	■
Mammografia	203,32 zł	■	■	■	■	■
Koszt / cykl		■	■	■	■	■

3.10.5. Koszty stanów zdrowia

3.10.5.1. KOSZTY JEDNOSTKOWE ŚWIADCZEŃ

Badania wykonywane w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjenta przedstawiono w rozdz. 3.7. Koszty tych badań wraz z przypisanymi im procedurami, zidentyfikowanymi świadczeniami, w ramach których możliwe jest ich rozliczenie oraz wyceną tychże świadczeń przedstawiają poniższe tabele. Wartość punktową świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ [36]. Wycenę punktu dla badań rozliczanych w ramach katalogu świadczeń ambulatoryjnych kreślono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [37] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Świadczenia w zakresie onkologii* (Tabela 63). Wycenę punktu dla badań rozliczanych w ramach katalogu ambulatoryjnych świadczeń kosztochłonnych określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktów *Badania medycyny nuklearnej* oraz *Badania tomografii komputerowej (TK)*.

Tabela 71.
Wycena punktu dla produktu *Badania medycyny nuklearnej* oraz *Badania tomografii komputerowej (TK)* w 2. poł. 2024

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Rodzaj świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024
02.0000.073.02	Badania medycyny nuklearnej	AOS	7 490 535,70 zł	4 935 151,56	1,62 zł
		Lecznictwo szpitalne	29 605 967,91 zł	18 002 442,58	
02.7220.072.02	Badania tomografii komputerowej (TK)	AOS	127 381 381,31 zł	86 724 327,48	1,50 zł
		Lecznictwo szpitalne	317 903 689,50 zł	210 098 331,98	

Dane z 5 grudnia 2024

Tabela 72.
Badania rozliczane w ramach katalogu świadczeń ambulatoryjnych

Badanie	Procedura	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Średni koszt
Mammografia	87.371 Mammografia jednej piersi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł	203,32 zł
	87.35 Mammografia z kontrastem	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,79 zł	
	87.372 Mammografia obu piersi	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,79 zł	
Onkologiczna wizyta specjalistyczna / konsultacja onkologiczna	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,71 zł
Echokardiografia	88.721 Echokardiografia	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104	1,79 zł	186,03 zł

Badanie	Procedura	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Średni koszt
Morfologia krwi	C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,71 zł
EKG	89.522 Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	56	1,79 zł	100,17 zł
Analiza składników osocza/surowicy	M37 Kreatynina	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,71 zł
RTG	87.440 Rtg klatki piersiowej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł	134,16 zł
Próby wątrobowe	I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł	134,16 zł
	I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				
	I89 Bilirubina całkowita				

Tabela 73.
Badania rozliczane w ramach katalogu ambulatoryjnych świadczeń kosztochłonnych

Badanie	Procedura / świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Średni koszt
Badanie MUGA	Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe	370	1,62 zł	812,41 zł
	Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - z testem obciążeniowym	416	1,62 zł	
	Radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe + badanie z testem obciążeniowym	721	1,62 zł	
Tomografia komputerowa	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192	1,50 zł	463,55 zł
	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320	1,50 zł	
	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	415	1,50 zł	

3.10.5.2. IDFS PO PRZERWANIU LECZENIA

Koszty monitorowania pacjentów w stanie IDF po przerwaniu leczenia określono łącząc koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 3.10.5.1 oraz zużycie zasobów opisane w rozdz. 3.8.1 zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 74.
Koszt monitorowania w stanie IDF po przerwaniu leczenia

Procedura / świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok i kolejne lata
Onkologiczna porada specjalistyczna	78,71 zł	■	■	■	■	■
Echokardiografia	186,03 zł	■	■	■	■	■
Mammografia	203,32 zł	■	■	■	■	■
Koszt / cykl		■	■	■	■	■

3.10.5.3. WZNOWA MIEJSCOWA

Koszty monitorowania pacjentów w stanie NMR określono łącząc koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 3.10.5.1 oraz zużycie zasobów opisane w rozdz. 3.8.2, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 75.
Cykliczny koszt monitorowania w stanie NMR

Procedura / świadczenie	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba świadczeń / rok	Koszt jednostkowy
Mammografia	■	■	203,32 zł
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	■	78,71 zł
Echokardiografia	■	■	186,03 zł
Badanie MUGA	■	■	812,41 zł
Tomografia komputerowa	■	■	463,55 zł
Próby wątrobowe	■	■	134,16 zł
Koszt / cykl			■

Poza badaniami wykonywanymi cyklicznie w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjentów, w modelu uwzględniono procedury jednorazowe wykonywane w stanie NMR obejmujące mastektomię, rekonstrukcję piersi oraz radioterapię.

W celu określenia kosztów zabiegów związanych z odjęciem i rekonstrukcją piersi przeanalizowano katalog grup JGP pod kątem wyłonienia grup, w ramach których wykonuje się te procedury. Następnie na podstawie danych dostępnych w serwisie Statystyki NFZ [41] określono liczbę hospitalizacji oraz średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach tych grup w roku 2023. Wycenę punktu określono w oparciu o dane z Informatora o umowach NFZ [37] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są analizowane grupy. W tabelach poniżej przedstawiono wykorzystane dane oraz oszacowany średni koszt procedury mastektomii oraz rekonstrukcji piersi.

Tabela 76.

Wycena punktu dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są wybrane grupy JGP, w 2. poł. 2024

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024
03.4240.010.02	Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON Piers)	427 401 233,73 zł	232 283 279,19	1,84 zł
03.4500.030.02	Chirurgia ogólna - hospitalizacja	2 425 998,08 zł	1 378 408,00	1,76 zł
03.4500.930.02	Chirurgia ogólna - hospitalizacja - pakiet onkologiczny	122 675 865,52 zł	70 488 129,74	1,74 zł
03.4540.030.02	Chirurgia onkologiczna - hospitalizacja	9 914 677,43 zł	5 633 339,44	1,76 zł
03.4540.930.02	Chirurgia onkologiczna - hospitalizacja - pakiet onkologiczny	190 380 597,88 zł	109 364 589,12	1,74 zł
03.4540.998.02	Chirurgia onkologiczna - hospitalizacja - świadczenia diagnostyki i leczenia onkologicznego - poza pakietem onkologicznym	80 931 009,43 zł	46 512 074,37	1,74 zł
Średnia ważona liczbą jednostek rozliczeniowych				1,79 zł

Dane z 5 grudnia 2024

Tabela 77.

Średni koszt mastektomii oraz rekonstrukcji piersi

Kod grupy	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji w roku 2023	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji*
Mastektomia +/- rekonstrukcja piersi						
J01G	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem tkanki własnej	340	25 869,67	1,79 zł	46 317,73 zł	18 715,80 zł
J01H	Radykalne odjęcie piersi z rekonstrukcją z zastosowaniem protezy/ekspandera	3 293	15 061,53		26 966,55 zł	
J02	Kompleksowe zabiegi w obrębie piersi	18 413	10 346,68		18 524,96 zł	
J03E	Duże zabiegi w obrębie piersi > 65 r.ż.	1 239	5 879,44		10 526,70 zł	
J03F	Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż.	1 648	4 180,49		7 484,86 zł	
J03O	Duże zabiegi w obrębie piersi < 66 r.ż. w rozpoznaniach nowotworów złośliwych	741	7 147,61		12 797,27 zł	
Rekonstrukcja piersi						
J04G	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem tkanki własnej	542	13 477,89	1,79 zł	24 131,16 zł	14 270,54 zł
J04H	Zabiegi rekonstrukcyjne piersi z zastosowaniem protezy/ekspandera	2 377	6 714,68		12 022,14 zł	

* Ważony liczbą hospitalizacji w roku 2023

Analizując powyższe dane należy zauważyć, że koszt mastektomii wyznaczony zgodnie z powyższą tabelą na 18 715,80 zł obejmuje mastektomię +/- rekonstrukcję piersi, jako że w przypadku niektórych grup odjęcie piersi i rekonstrukcja jest rozliczana w ramach tej samej grupy. W związku z czym finalnie odstąpiono od wykorzystania odsetka pacjentów, u których wykonywana jest rekonstrukcja piersi przedstawionych w Tabeli 45. Odsetek ten wyznaczono odnosząc liczbę hospitalizacji związanych wyłącznie z rekonstrukcją piersi (grupy JGP J04G oraz J04H) do liczby hospitalizacji związanych z mastektomią (grupy JGP od J01G do J03O). Tym samym określono, że wśród pacjentów, u których przeprowadzono mastektomię, rekonstrukcję piersi w ramach osobnego świadczenia przeprowadza się u 11,4% osób.

Tabela 78.
Oszacowanie odsetka pacjentów, u których rekonstrukcję piersi przeprowadzono w ramach osobnego świadczenia

Parametr	Wartość
Liczba hospitalizacji związanych z mastektomią +/- rekonstrukcją piersi	25 674
Liczba dodatkowych hospitalizacji związanych wyłącznie z rekonstrukcją piersi	2 919
Odsetek pacjentów, u których rekonstrukcję piersi przeprowadzono w ramach osobnego świadczenia	11,4%

W celu określenia kosztu radioterapii dane raportowane w Statystykach NFZ w zakresie katalogu świadczeń radioterapii przeanalizowano pod kątem świadczeń rozliczonych w ramach zakresu *Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON Piers)*. Podejście takie umożliwia wyłonienie świadczeń rozliczanych u pacjentów z rakiem piersi spośród wszystkich świadczeń radioterapii, jednocześnie potencjalnie pomijając świadczenia dotyczące raka piersi a rozliczone w ramach zakresów brachyterapia / teleradioterapia - pakiet onkologiczny oraz brachyterapia / teleradioterapia. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że w ramach tych zakresów możliwe jest rozliczenie radioterapii nowotworów innych niż rak piersi, wydaje się, że przyjęte zawężenie w dobrym stopniu przybliży strukturę świadczeń rozliczanych u pacjentów z rakiem piersi. Na podstawie danych dostępnych w serwisie Statystyki NFZ określono liczbę hospitalizacji oraz średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach wytypowanych świadczeń w roku 2023. Wycenę punktu określono w oparciu o dane z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są analizowane świadczenia. W tabelach poniżej przedstawiono wykorzystane dane oraz oszacowany średni koszt radioterapii.

Tabela 79.
Wycena punktu dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są świadczenia radioterapii, w 2. poł. 2024

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024	Średnia wartość punktu
Brachyterapia					
03.4240.010.02	Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON Piers)	427 401 233,73 zł	232 283 279,19	1,84 zł	1,78 zł
03.0000.104.02	Brachyterapia	15 576 427,59 zł	10 070 675,42	1,55 zł	

Kod zakresu	Zakres świadczeń	Kwota kontraktu w 2. poł. 2024	Liczba jednostek rozliczeniowych w 2. poł. 2024	Wartość punktu w 2. poł. 2024	Średnia wartość punktu
03.0000.904.02	Brachyterapia - pakiet onkologiczny	77 553 700,82 zł	50 126 376,86	1,55 zł	
Teleradioterapia					
03.4240.010.02	Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON Pierś)	427 401 233,73 zł	232 283 279,19	1,84 zł	
03.0000.103.02	Teleradioterapia	204 453 139,67 zł	132 044 790,91	1,55 zł	1,64 zł
03.0000.903.02	Teleradioterapia - pakiet onkologiczny	554 097 486,39 zł	358 700 538,29	1,54 zł	

Dane z 5 grudnia 2024

Tabela 80.
Średni koszt radioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji w roku 2023*	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.07.01.0000065	Brachyterapia powierzchniowa oparta na planowaniu 3D	16	10 303,30		18 336,93 zł
5.07.01.0000064	Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D (Boost)	754	9 560,36	1,78 zł	17 014,71 zł
5.07.01.0000063	Brachyterapia śródtkankowa w oparciu o planowanie 3D - aplikacje jednorazowe z podaniem wielu frakcji	559	14 713,33		26 185,52 zł
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	6 136	20 153,11		33 056,26 zł
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI)	1 079	17 139,68		28 113,46 zł
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	5 267	19 775,98	1,64 zł	32 437,67 zł
5.07.01.0000014	Teleradioterapia 3D śródoperacyjna (3D-OIRT)	376	10 211,04		16 748,72 zł
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	350	14 257,15		23 385,37 zł
Średni koszt świadczenia ważony liczbą hospitalizacji w roku 2023					30 698,18 zł

* Rozliczonych w ramach zakresu Kompleksowa opieka onkologiczna nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi (KON Pierś)

Podsumowanie danych w zakresie procedur wykonywanych w stanie NMR i uwzględnionych w obliczeniach przedstawia poniższa tabela. Odsetek pacjentów, u których wykonuje się mastektomię +/- rekonstrukcję piersi i radioterapię określono na [] zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 3.8.2. Odsetek pacjentów, u których rekonstrukcja piersi rozliczana jest w ramach osobnego świadczenia określono zgodnie z oszacowaniem w Tabela 78. Koszty świadczeń przypisano zgodnie z wyliczeniami przedstawionymi w Tabela 77 oraz Tabela 80.

Tabela 81.
Jednorazowy koszt procedur wykonywanych w stanie NMR

Procedura / świadczenie	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Koszt świadczenia
Mastektomia +/- rekonstrukcja piersi	■	18 715,80 zł
Rekonstrukcja piersi*	■	14 270,54 zł
Radioterapia	■	30 698,18 zł
Jednorazowy koszt procedur wykonywanych w stanie NMR		■

* W ramach osobnego świadczenia

3.10.5.4. REMISJA

Koszty monitorowania pacjentów w stanie remisji określono łącząc koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 3.10.5.1 oraz zużycie zasobów opisane w rozdz. 3.8.3, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 82.
Koszt monitorowania w stanie remisja

Procedura / świadczenie	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Koszt jednostkowy	Liczba świadczeń / rok	
			1. rok	2. rok
Mammografia	■	203,32 zł	■	■
Onkologiczna porada specjalistyczna	■	78,71 zł	■	■
Echokardiografia	■	186,03 zł	■	■
Badanie MUGA	■	812,41 zł	■	■
Koszt / cykl			■	■

3.10.5.5. WZNOWA ODLEGŁA (MONITOROWANIE W RAMACH KOLEJNYCH LINII)

W przypadku wystąpienia wznowy odległej pacjenci rozpoczynają leczenie w ramach kolejnych linii terapii. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.9 po progresji/nawrocie choroby stosowane są schematy leczenia finansowane w ramach PL B.9 (tj. inhibitor CDK4/6 + IA / FLV), i katalogu chemioterapii (tj. FLV oraz kapecytabina) oraz inhibitory aromatazy (ANS oraz LTR) i TMX finansowane w ramach wykazu otwartego.

Koszt monitorowania w trakcie leczenia inhibitorami CDK4/6 w PL B.9 w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi określono analogicznie, jak w przypadku kosztu monitorowania leczenia wczesnego raka piersi, na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu (...) w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi*. Ryczałt roczny tego świadczenia określony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 109/2024/DGL [40] wynosi 3 218 pkt. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [37] na podstawie kontraktów zawartych

na rok 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi*, zgodnie z informacjami przedstawionymi w Tabeli 68. Podsumowanie oszacowanego kosztu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 83.
Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem CDK4/6 w PL B.9

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia*	Koszt / cykl
5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi	3 218	1,77 zł	5 694,59 zł	436,55 zł

* Koszt roczny

W katalogu świadczeń dedykowanych chemioterapii dostępne jest świadczenie dotyczące monitorowania – *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL [39]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (Tabela 65). W obliczeniach przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Podsumowanie oszacowanego kosztu monitorowania w trakcie chemioterapii prezentuje poniższa tabela.

Tabela 84.
Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,60 zł	220,14 zł

Monitorowania w trakcie leczenia IA lub TMX określono łącząc zużycie zasobów w stanie wznowa odległa opisane w rozdz. 3.8.4 oraz koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 3.10.5.1, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 85.
Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem IA lub TMX

Procedura / świadczenie	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba świadczeń / rok	Koszt jednostkowy
Echokardiografia	■	■	186,03 zł
Badanie MUGA	■	■	812,41 zł
Elektrokardiografia	■	■	100,17 zł
Morfologia krwi	■	■	78,71 zł
Analiza składników osocza/surowicy	■	■	78,71 zł
Konsultacja onkologiczna	■	■	78,71 zł

Procedura / świadczenie	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń	Liczba świadczeń / rok	Koszt jednostkowy
Badanie RTG			134,16 zł
Koszt na cykl			

Średnie koszty monitorowania kolejnych linii leczenia po progresji choroby dla interwencji ocenianej i komparatorów wyznaczone na podstawie informacji o terapiach stosowanych po progresji choroby w zależności od terapii adiuwantowej (rozdz. 3.9) oraz oszacowane powyżej koszty monitorowania, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Średnie koszty monitorowania leczenia w stanie DR w zależności od stosowanej terapii adiuwantowej

Schemat leczenia stosowany po progresji choroby	Koszt monitorowania leczenia	Hormonooporność		Hormonowrażliwość	
		RBC + IA	ET	RBC + IA	ET
RBC + FLV	436,55 zł				
ABEM + FLV	436,55 zł				
RBC + IA	436,55 zł				
PALB + IA	436,55 zł				
ABEM + IA	436,55 zł				
FLV	220,14 zł				
LTR	329,94 zł				
ANS	329,94 zł				
TMX	329,94 zł				
CTH	220,14 zł				
Średni koszt / cykl					

3.10.6. Koszty zdarzeń niepożądanych

Dla przedstawionych w rozdziale 3.5 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 4 z 5 możliwych zdarzeń zidentyfikowano odpowiednie grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie takiej hospitalizacji. Do oszacowania jej kosztu wykorzystano dane dostępne w serwisie Statystyki NFZ [41] oraz Informatorze o umowach NFZ [37]. Poniżej przedstawiono dokładne oszacowania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W pierwszym kroku oszacowań spośród listy rozpoznań raportowanych w ramach grup JGP w roku 2023 dostępnych za pośrednictwem serwisu Statystyki NFZ zidentyfikowano kody ICD-10

odpowiadające rozważanym AE oraz grupy JGP, w ramach których rozliczono hospitalizacje z tymi rozpoznaniem (z analizy wykluczono grupy dedykowane pacjentom pediatrycznym).

Tabela 87.

Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2023

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa rozpoznania ICD-10	Grupa JGP		
		G16	S07	S52
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	R94.5 - Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	3 707	-	-
	Razem	3 707	0	0
Biegunka	K59.1 - Biegunka czynnościowa	<i>Brak grup JGP dla dorosłych możliwych do rozliczenia z tym kodem</i>		
	Razem			
Leukopenia / limfocytopenia	D72.8 - Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	340	-
	D72.9 - Nieokreślone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	312	-
	Razem	0	652	0
Neutropenia	D84.8 - Inne określone niedobory odporności	-	-	1 299
	D84.9 - Nieokreślony niedobór odporności	-	-	559
	Razem	0	0	1 858

Koszt hospitalizacji w ramach grup JGP wymienionych w powyżej tabeli wyznaczono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 raportowanej w Statystykach NFZ. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ a podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresu *Onkologia kliniczna – hospitalizacja*.

Tabela 88.

Wycena punktu dla zakresu świadczeń *Onkologia kliniczna – hospitalizacja w 2. poł.2024*

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	9 282 939,83 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	5 274 397,63
Wycena punktu	1,76 zł

Dane z 5 grudnia 2024

Finalnie łącząc ze sobą dane dotyczące odsetka hospitalizacji rozliczonych w ramach analizowanych grup z rozpoznaniem odpowiadającym jednemu ze zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie, średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach danej grupy w roku 2023 (na podst. danych ze Statystyk NFZ) oraz aktualną wycenę punktu wyznaczono średnie koszty związane z leczeniem wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, leukopenii oraz neutropenii. Podsumowanie oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 89.
Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem AE

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy	Nazwa	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji
Wzrost aktywności ALAT*	G16	Ostre choroby wątroby	4 076,07		7 173,88 zł
Leukopenia / limfocytopenia	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	797,66	1,76 zł	1 403,88 zł
Neutropenia	S52	Niedobory odporności inne niż HIV / AIDS	4 961,15		8 731,62 zł

* Aminotransferaza alaninowa

W przypadku biegunki nie zidentyfikowano grup JGP, które umożliwiłyby określenie kosztu jej leczenia. W związku z tym w przypadku leczenia biegunki w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu, której wycenę przedstawiono w rozdziale 3.10.3.

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

Tabela 90.
Podsumowanie kosztów leczenia AE uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	7 173,88 zł
Biegunka	78,71 zł
Leukopenia / limfocytopenia	1 403,88 zł
Neutropenia	8 731,62 zł

3.10.7. Koszty opieki paliatywnej

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

Na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach NFZ [37] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ [42] 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 2. połowę roku 2024 raportowanymi w Informatorze o umowach NFZ wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń.

Tabela 91.
Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	341 454 320,72 zł	3 134 209	108,94 zł
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	507 582 439,83 zł	4 576 845	110,90 zł

Dane z 10 września 2024

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

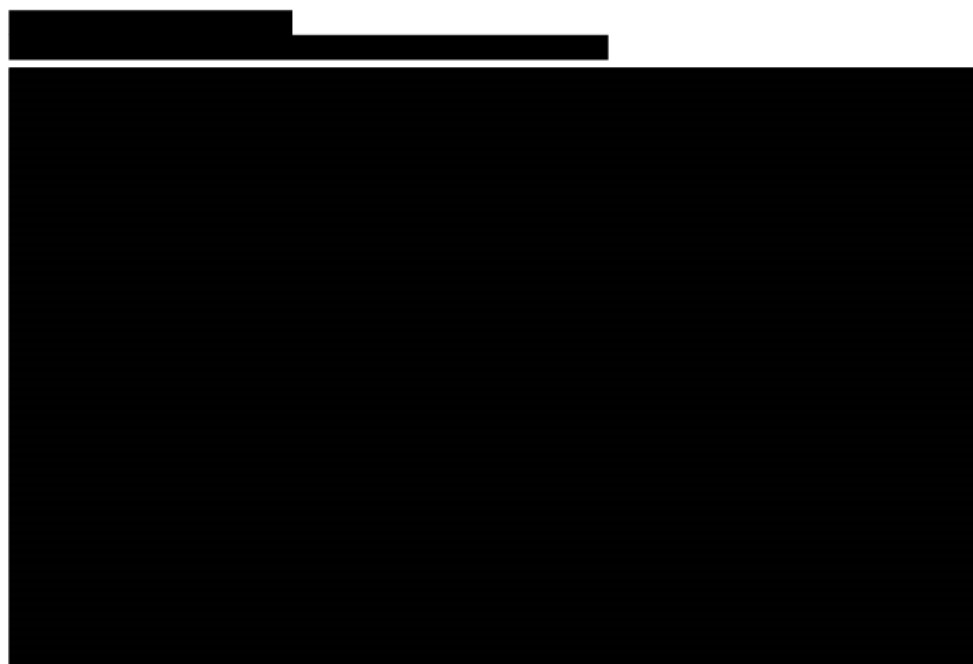
Tabela 92.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

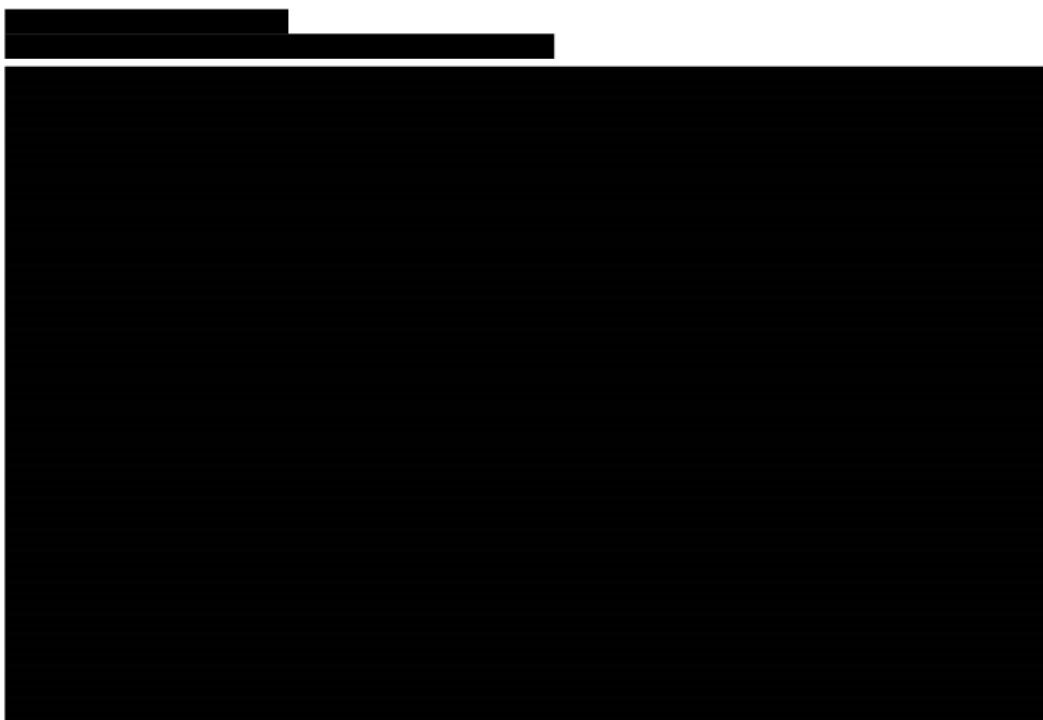
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	108,94 zł	117,66 zł	14	41%	1 647,24 zł
5.15.00.0000146	Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19	110,90 zł	797,39 zł	14	59%	11 163,42 zł
Średni koszt						7 295,51 zł	

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka. Wyniki przedstawiono w postaci graficznej na płaszczyźnie opłacalności oraz w postaci krzywej opłacalności.

5.1. Wyniki względem QALY





5.2. Wyniki względem lat życia



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględnione w analizie.

Tabela 97.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR	Horyzont czasowy (50 lat)	31 lat	Rozdz. 2.6
PERSP	Uwzględnione koszty NFZ dla LRT, ANS, GOS i TMX	Uwzględnione całkowite koszty NFZ+pacjent dla LRT, ANS, GOS i TMX	Rozdz. 2.5
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
BCh	Charakterystyka początkowa populacji (na podst. badania NATALEE)	Na podst. [REDACTED]	Rozdz. 3.1
LTR	Udziały ET (na podst. [REDACTED]): [REDACTED]	100% LTR w ramieniu RBC+IA i w ramieniu ET	Rozdz. 2.4
ANS		100% ANS w ramieniu RBC+IA i w ramieniu ET	
TMX		Ramię RBC+IA jak w analizie podstawowej Ramię ET 100% TMX	
SPM	Rozkład zdarzeń IDFS z badania NATALEE	Brak uwzględnienia zdarzenia SPM w rozkładzie	Rozdz. 3.3.1
IDFS_MIN	Rozkład krzywej IDFS [REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.1
IDFS_MAX		[REDACTED]	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
TTD_KM	Rozkład krzywej TTD dla RBC i IA	TTD bezpośrednio z krzywej Kaplana-Meiera	Rozdz. 3.3.2.2
DR_DISTR	Rozkłady krzywych w stanie DR dla RBC+IA przedstawione w Tabela 21		Rozdz. 3.3.2.3
DR_HR	Wartości HR względem RBC dla interwencji stosowanych w stanie DR przedstawione w Tabela 22		
Waning_min	Początek 8. rok, koniec 21,6 lat	Brak uwzględnienia zanikania efektu	Rozdz. 3.4
Waning_max		Początek 4. rok, koniec 8. rok	
U_Tr	Wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w Tabela 27		Rozdz. 3.6.2
U_L	Wartości na podstawie badania NATALEE	Wartości z danych literaturowych przedstawione w Tabela 31	Rozdz. 3.6.3
U_R			
RDI_adj	Wartości na podstawie badania NATALEE	Wyższa wartość RDI dla RBC ()	Rozdz. 3.7.1
RDI_PP_min	Zmodyfikowane dane z modelu globalnego dla PALB i ABEM zgodnie z Tabela 40	Bezpośrednie dane z modelu globalnego	Rozdz. 3.7.2
RDI_PP_max		100% RDI dla PALB i ABEM, zmodyfikowane RDI dla RBC	

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 98.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	RBC+IA				ET			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszty leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.														
HOR														
Persp														

Scenariusz	RBC+IA				ET			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszty leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
DISC														
BCh														
LTR														
ANS														
TMX														
SPM														
IDFS_MIN														
IDFS_MAX														
TTD_KM														
DR_DISTR														
DR_HR														
Waning_min														
Waning_max														
U_Tr														
U_L														
U_R														
RDI_adj														
RDI_PP_min														
RDI_PP_max														

6.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono jedną publikację, w której opisywane były wyniki modelu farmakoekonomicznego dla rybocyklibu stosowanego w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi. W odnalezionym modelu (Sra 2024 [15]) porównano schemat RBC + letrozol z letrozolem u pacjentów z HR+ / HER2- wczesnym rakiem piersi. Zastosowano dożywotni model Markowa z roczną długością cyklu oraz 3% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych. Poniżej przedstawiono porównanie wyników niniejszej analizy (z uwzględnieniem 3% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych oraz użyteczności stanów zdrowia na podstawie wartości z analizy Sra 2024) z wynikami omawianej analizy.

Tabela 99.
Walidacja konwergencji

Analiza	Schemat	QALY	LY
Kisqali 2024 Polska	RBC+IA	■	■
	ET	■	■
	Różnica	■	■
Sra 2024, Indie, best case scenario	RBC+IA	14,49	27,13
	ET	13,51	24,55
	Różnica	0,98	2,58
Sra 2024, Indie, worst case scenario	RBC+IA	13,76	25,18
	ET	13,51	24,55
	Różnica	0,25	0,63

Oszacowana różnica w QALY w analizie polskiej znajduje się pomiędzy zakresem wskazanym w analizie Sra 2024. Również oszacowana różnica w zyskanych latach życia w warunkach polskich znajduje się w zakresie wskazanym w analizie hinduskiej. Jednocześnie porównanie wartości całkowitych QALY i LY wskazuje na wyraźne różnice w wartości zyskanych lat życia (i w konsekwencji QALY) – wyniki uzyskane w analizie polskiej są niższe niż wyniki analizy hinduskiej. Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie Sra 2024 wyniki całkowite LY są prawie dwukrotnie wyższe od wyników całkowitych QALY, co nie ma miejsca w analizie polskiej. Wskazane różnice wynikają z odmiennych struktur modelu, w tym odmiennych definicji stanów zdrowia oraz z długości cyklu – w analizie hinduskiej przyjęto cykl w modelu wynoszący 1 rok w zestawieniu do 28 dni uwzględnionych w analizie polskiej. Co więcej, w analizie przeprowadzonej w warunkach polskich prawdopodobieństwa przejścia między stanami są zależne od czasu i zdefiniowane na podstawie długoterminowych ekstrapolacji krzywych czasu do wystąpienia analizowanych zdarzeń, podczas gdy w analizie hinduskiej przyjęto stałe prawdopodobieństwa przejść w czasie, co w znaczący sposób może wpływać na uzyskiwane wyniki.

Biorąc pod uwagę tak znaczne różnice w analizowanych modelach, należy uznać przeprowadzoną walidację konwergencji za niekonkluzywną.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono danych rzeczywistej praktyki klinicznej pozwalających na określenie przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Odnaleziono jedno badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Sheffield 2022 [43]), w którym raportowano przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS) oraz przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS) u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby zdefiniowanym jak w badaniu monarchE: ≥ 4 pozytywne ALN lub 1-3 pozytywne ALN i przynajmniej jedno z następujących: stopień 3, wielkość guza ≥ 5 cm, Ki-67 $\geq 20\%$. W badaniu zaobserwowano istotne statystycznie różnice w IDFS w grupie z wysokim ryzykiem w porównaniu z grupą pozostałych pacjentów. 5-letni IDFS wynosił 70,2% w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem. Jednocześnie 5-letni DRFS dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wynosi 71,9%.

Rysunek 9.
IDFS i DRFS – badanie Sheffield 2022

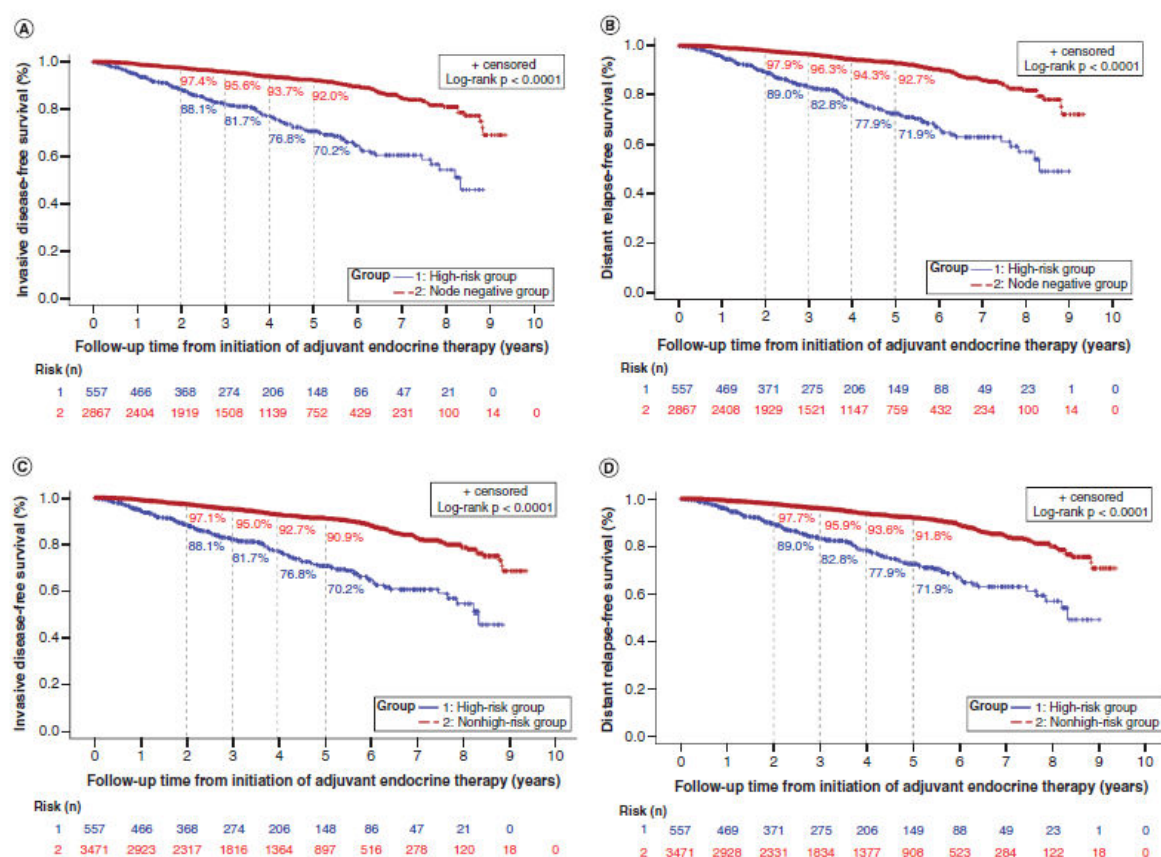
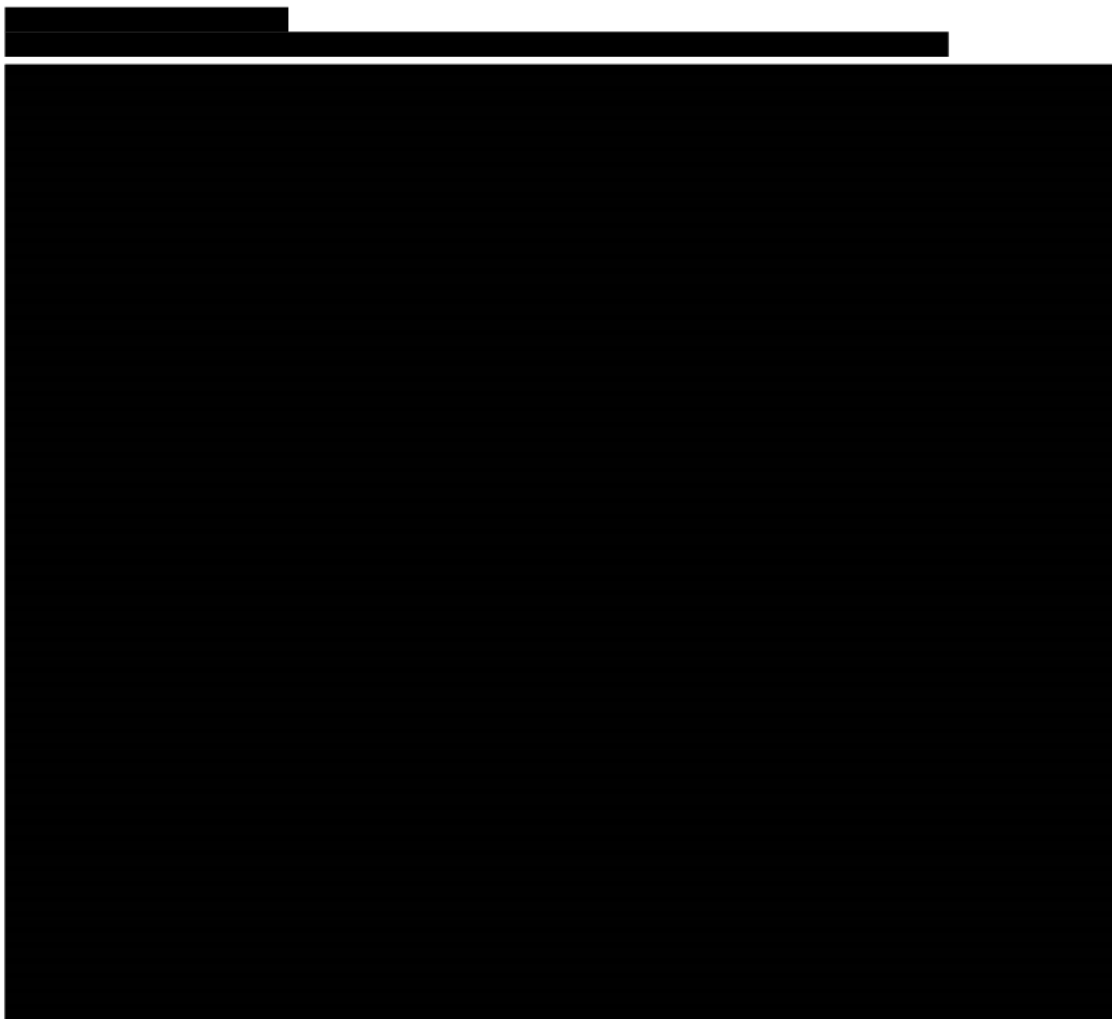


Figure 1. Kaplan-Meier curves of invasive disease-free survival and distant relapse-free survival by risk group. (A) Kaplan-Meier curves of invasive disease-free survival for the high-risk group compared with the node-negative group. (B) Kaplan-Meier curves of distant relapse-free survival for the high-risk group compared with the node-negative group. (C) Kaplan-Meier curves of invasive disease-free survival for the high-risk group compared with the nonhigh-risk group. (D) Kaplan-Meier curves of distant relapse-free survival for the high-risk group compared with the nonhigh-risk group.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń wskazują na 5-letnie przeżycie IDFS bez remisji w ramieniu ET wynoszące 79% oraz odsetek pacjentów w remisji wynoszący 3% - sumarycznie odsetek pacjentów z IDFS (z uwzględnieniem pacjentów w remisji) wynosi 81%, a zatem 10% więcej, niż w badaniu Sheffield 2022. Jednocześnie 5-letnie przeżycie DRFS w ramieniu ET z modelu wynosi 84% w porównaniu do 72% z badania Sheffield 2022. Różnice w omawianych wartościach mogą wynikać z różnicy w definicji wysokiego ryzyka nawrotu choroby – definicja wysokiego ryzyka nawrotu z badania NATALEE obejmuje więcej pacjentów niż z badania monarchE. Jednocześnie modelowanie na bazie danych z badań eksperymentalnych może prowadzić do wyższych efektów zdrowotnych niż wynikających z badań rzeczywistej praktyki klinicznej – pacjenci w badaniach klinicznych poddawani są większej kontroli badaczy, niż pacjenci w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyniki przeprowadzonej walidacji są zatem zbliżone z oczekiwanymi różnicami wyników badań eksperymentalnych i RWE.



8. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI ZDROWOTNE

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI EKONOMICZNE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoką opłacalność rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy stosowanego w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi w analizowanej populacji pacjentów – oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi [REDACTED] co jest wartością [REDACTED] niższą od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł, [REDACTED]). Terapia RBC+IA daje wyższe efekty zdrowotne przy akceptowalnych kosztach terapii.

Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w analizie wrażliwości [REDACTED]

Umożliwienie zastosowania rybocyklibu w terapii adiuwantowej wczesnego raka piersi pozwoli na istotne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu choroby oraz przeżycia bez nawrotu odległego, co przełoży się nie tylko na wyższe efekty zdrowotne uzyskiwane u pacjentów z populacji docelowej, jak również na realne oszczędności płatnika publicznego związane z leczeniem zaawansowanej postaci raka piersi.

9. 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 NATALEE. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.
- W analizie uwzględniono stan SPM (drugi pierwotny nowotwór) zgodnie z wynikami badania NATALEE. Ze względu na szeroki zakres niepewności ewentualnych parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów, w analizie SPM uwzględniono jako stan pochłaniający, w którym nie są naliczane koszty i efekty zdrowotne. W celu przetestowania wpływu uwzględnienia omawianego stanu na wyniki analizy, przeprowadzono obliczenia, w których odsetek pacjentów w stanie SPM wynosi 0%.
- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania NATALEE. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przeprowadzono szerokie testowanie przyjętych założeń.
- Efektywności w stanie wznowy odległej określono w oparciu o dane z badań rejestracyjnych rybocyklibu stosowanego w chorobie zaawansowanej oraz odpowiednie współczynniki hazardu względnego określone w metaanalizie sieciowej. Każde porównanie pośrednie zwiększone jest z niepewnością uzyskanych wyników.
- Dane dotyczące zużycia zasobów określono w oparciu o zagraniczne dane odnalezione w ramach prac nad modelem globalnym. Rzeczywiste zużycie zasobów w warunkach polskich może odbiegać od uwzględnionego w obliczeniach. Nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Kisqali (rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu adiuwantowym pacjentów z wczesnym rakiem piersi HR+ HER2- o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby. Schemat RBC+IA porównano z aktualną praktyką kliniczną stosowaną aktualnie w Polsce, do której zalicza się leczenie inhibitorami aromatazy: letrozolem lub anastrozolem oraz tamoksyfenem.

Efektywność terapii RBC+IA określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy NATALEE, w którym porównano stosowanie RBC+IA z IA stosowanych w monoterapii. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę RBC+IA względem IA w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, przeżycia wolnego od choroby odległej i przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Jednocześnie stosowanie terapii RBC + IA w porównaniu z IA nie ma negatywnego wpływu na jakość życia, przy akceptowalnym oraz spójnym z dotychczasowo poznanym profilem bezpieczeństwa leku.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają do stosowania w ramach hormonoterapii inhibitory aromatazy i tamoksyfen, nie wskazując jednoznacznie opcji skuteczniejszej. Z kolei przeprowadzona analiza doniesień pierwotnych oraz wtórnych wskazała, że tamoksyfen jest opcją co najwyżej porównywalną z inhibitorami aromatazy, ale nie lepszą od tej grupy leków. Zatem na potrzeby raportu HTA założono konserwatywnie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania NATALEE odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych hormonoterapią (w tym tamoksyfenem) w warunkach polskich. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen). W konsekwencji porównanie podstawowe analizy przeprowadzono jako porównanie RBC+IA vs ET (letrozol, anastrozol, tamoksyfen), zaś porównanie bezpośrednie a poszczególnymi substancjami (przy zróżnicowaniu danych kosztowych) przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości. Biorąc pod uwagę relatywnie niewielkie różnice w kosztach omawianych interwencji, założenie to nie wpływa na wnioskowanie analizy.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają w swoich zaleceniach stosowanie olaparybu jako opcji pierwszego wyboru u wąskiej (ok. 5%) grupy pacjentów z obecną mutacją BRCA1/BRCA2. Ponieważ olaparyb będzie opcją wybieraną jako podstawowa dla chorych z ww. mutacjami – w tym przed inhibitorem CDK 4/6 – nie stanowi on komparatora dla rybocyklibu. Powyższe potwierdziły opinie ekspertów klinicznych zawarte w Analizie Weryfikacyjnej dla abemacyklibu opublikowanej w styczniu 2025 roku, a także sama ocena Analityków AOTMiT opisana w tym samym dokumencie, którzy uznali, że olaparyb nie stanowi komparatora dla innego inhibitora CDK 4/6 – abemacyklibu.

Model ekonomiczny uwzględniony w analizie obejmuje niejednorodny model Markowa dla stanów choroby bez przerzutów odległych, w których modelowanie obejmuje przeżycie wolne od choroby inwazyjnej oraz nawrót miejscowy oraz oddzielny submodel PMS (model czasu podzielonego) dla stanu wznowy odległej. Podejście takie pozwala na zachowanie wystarczającej szczegółowości przeprowadzonych obliczeń we wczesnych stadiach zaawansowania raka piersi przy jednoczesnym ujęciu różnic w efektach zdrowotnych i kosztach u pacjentów z zaawansowaną postacią choroby. Modelowanie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej przeprowadzono w oparciu o ekstrapolację długoterminową danych surowych z badania NATALEE w tym zakresie. Podejście takie jest standardowo uwzględniane w modelach farmakoekonomicznych, ale jednocześnie ekstrapolacja krzywych przeżywalności jest zawsze związana z niepewnością uzyskiwanych wyników. Z tego względu przeprowadzono szereg analiz wrażliwości dotyczących przyjętych założeń w omawianym zakresie. Zarówno wszystkie wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości testujących założenia odnośnie ekstrapolacji krzywych przeżycia, jak i scenariusz skracający długość horyzontu czasowego mający na celu zmniejszenie niepewności ekstrapolacji, wskazują na opłacalność rybocyklibu skojarzonego z inhibitorem aromatazy w analizowanej populacji pacjentów. Należy pokreślić, że jednocześnie modelowanie kosztów terapii nie jest związane z niepewnością ekstrapolacji ze względu na ograniczony czas trwania analizowanych terapii – rybocyklib w leczeniu adiuwantowym wczesnego raku piersi stosowany jest przez maksymalnie trzy lata; dla terapii endokrynej przyjęto ograniczenie czasu trwania leczenia do pięciu lat, odzwierciedlając w ten sposób zapisy wskazań rejestracyjnych oraz standardową praktykę kliniczną.

Wyniki analizy wskazują jednoznacznie na efektywność kosztową ocenianej interwencji. Potwierdzają to także wnioski z przeprowadzonych analiz wrażliwości. W świetle tych wyników widoczne jest, że ewentualna niepewność w zakresie danych wejściowych nie wpływa na końcowe wnioskowanie. Wyniki analizy kosztów wskazują, że największy wpływ na wyniki w tym zakresie ma [REDACTED]

W opublikowanej analizie ekonomicznej dla abemacyklibu [12] różnica ta była wyższa i wyniosła 0,76 (choć przy tej samej grupie leków oczekiwano by zbliżonych wyników w tym zakresie między analizami). Ze względu na znaczny poziom ukrycia danych wejściowych w tej analizie nie ma możliwości wyjaśnienia przyczyny tej różnicy. Niemniej w świetle tych wyników można stwierdzić, że przyjęte w niniejszej analizie założenia nie prowadzi do przeszacowania wyników w zakresie efektów zdrowotnych.

11. Bibliografia

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi. HTA Consulting.
2. ██████████ (2025) Analiza kliniczna. Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi. HTA Consulting.
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. 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>.
5. Avalere Health. (2024) Model Report. Global Cost-Effectiveness Model of Ribociclib as Adjuvant Therapy for HR+/HER2- Early Breast Cancer: Apr 2024 NATALEE DCO Update.
6. ██████████
7. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2-ujemnego, HR-dodatniego wczesnego raka piersi.
8. GUS. (2024) Trwanie życia w 2023 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>.
9. GUS. (2024) Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022. 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-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html>.
10. Charakterystyka produktu leczniczego - Kisqali. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf.
11. NICE TA810. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/resources/abemaciclib-with-endocrine-therapy-for-adjuvant-treatment-of-hormone-receptorpositive-her2negative-nodepositive-early-breast-cancer-at-high-risk-of-recurrence-pdf-82613303636677>.
12. (2024) Zlecenie 191/2024.: Verzenio (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego, wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych i wysokim ryzykiem nawrotu, w skojarzeniu z hormonoterapią. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8738-191-2024-zlc>.
13. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
14. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
15. Sra MS, Sasi A, Batra A, Bakhshi S, Ganguly S. (2024) Cost-Effectiveness of Adjuvant Abemaciclib and Ribociclib in High-Risk Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer: An Indian Perspective. *JCO Glob Oncol* 10:e2300433.
16. Gil JM, Rubio-Terrés C, Del Castillo A, González P, Canorea F. (2006) Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Transl Oncol* 8(5):339–348.
17. Moeremans K, Annemans L. (2006) Cost-effectiveness of anastrozole compared to tamoxifen in hormone receptor-positive early breast cancer. Analysis based on the ATAC trial. *Int J Gynecol Cancer* 16 Suppl 2:576–578.
18. Polyzoi M, Ekman M, Reithmeier A, Jacob J, Karlsson E, Bertranou E, Linderholm B, Hettle R. (2024) Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Olaparib Versus Watch and Wait in the Treatment of Germline BRCA1/2-Mutated, High-Risk, HER2-Negative Early Breast Cancer in Sweden. *Pharmacoecon Open* 8(2):277–289.
19. Wei Q, Xu Y, Liu W, Guan X. (2023) Cost-effectiveness of abemaciclib plus endocrine therapy in high-risk HR+/HER2-early breast cancer in China. *Cost Eff Resour Alloc* 21(1):91.
20. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. (2007) Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 16(6):1073–1081.

21. Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, Roine RP. (2018) Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol* 57(5):622–628.
22. Gupta N, Pandey AK, Dimri K, Jyani G, Goyal A, Prinja S. (2022) Health-related quality of life among breast cancer patients in India. *Support Care Cancer* 30(12):9983–9990.
23. Charakterystyka produktu leczniczego - Reseligo. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/35658/characteristic>.
24. Charakterystyka produktu leczniczego - Etruzil. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/18232/characteristic>.
25. Charakterystyka produktu leczniczego - Armidex. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/8008/characteristic>.
26. Charakterystyka produktu leczniczego - Tamoxifen Sandoz. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/6547/characteristic>.
27. Charakterystyka produktu leczniczego - Fulvestrant Accord. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/40772/characteristic>.
28. Charakterystyka produktu leczniczego - Capecitabine Glenmark. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28454/characteristic>.
29. NICE. (2022) Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/evidence/committee-papers-pdf-11137628269>.
30. [REDACTED]
31. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 16:.
32. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
33. Komunikat DGL z dnia 30 grudnia 2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8717.html>.
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>.
35. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta - Zoladex, 3,6 mg, implant podskórny (Goserelinum). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/7472/leaflet>.
36. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ.
37. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
38. Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta - Fulvestrant Accord, 250 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (Fulvestrantum). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/40772/leaflet>.
39. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
40. Zarządzenie Nr 109/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43392/Zarzadzenie-109_2024_DGL.
41. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
42. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
43. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, Sugihara T, Cui ZL, Lee KT. (2022) A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 18(21):2667–2682.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Udziały leków w ramieniu interwencji i komparatora – scenariusze analizy	16
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej	23
Tabela 3.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)	24
Tabela 4.	Rozkład zdarzeń IDFS	25
Tabela 5.	Statystyki zgodności dopasowania rozkładów parametrycznych do danych źródłowych – krzywa IDFS	28
Tabela 6.	Oczekiwane wartości IDFS w zależności od przyjętej parametryzacji.....	29
Tabela 7.	Podsumowanie danych dotyczących IDFS uwzględnionych w analizie	30
Tabela 8.	Współczynniki zgodności dopasowania – krzywa TTD RBC.....	31
Tabela 9.	Współczynniki zgodności dopasowania – krzywa TTD IA.....	32
Tabela 10.	Podsumowanie danych dotyczących TTD uwzględnionych w analizie	33
Tabela 11.	Wartości średnie OS – ekstrapolacje RBC+FLV na podstawie MONALEESA-3.....	35
Tabela 12.	Diagram metaanalizy sieciowej dla PFS i OS w hormonooopornym DR.....	37
Tabela 13.	Wartości HR z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej – hormonoooporny DR.....	38
Tabela 14.	Wyniki metaanalizy sieciowej – hormonoooporny DR.....	38
Tabela 15.	Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych PFS do danych surowych – badanie MONALEESA-2, rybocyklib+letrozol	40
Tabela 16.	Dopasowanie ekstrapolowanych krzywych OS do danych surowych – badanie MONALEESA-2, rybocyklib+letrozol	42
Tabela 17.	Diagram metaanalizy sieciowej dla PFS i OS w hormonowrażliwym DR	43
Tabela 18.	Wartości HR z badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej – hormonowrażliwy DR	43
Tabela 19.	Wyniki metaanalizy sieciowej – hormonowrażliwy DR	44
Tabela 20.	Statystyki zgodności dopasowania – krzywa TTD RBC w stanie hormonowrażliwy DR	45
Tabela 21.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności RBC + FLV / RBC +IA w stanie DR.....	46
Tabela 22.	Podsumowanie założeń dla efektywności pozostałych interwencji w stanie DR_HR	46
Tabela 23.	Zanikanie efektu terapeutycznego - założenia	48
Tabela 24.	Prawdopodobieństwo wystąpienia AE uwzględnionych w analizie	48
Tabela 25.	Modele regresji dla użyteczności stanów zdrowia (badanie NATALEE) rozważane w analizie	50
Tabela 26.	Wyniki regresji GEE – użyteczności stanów zdrowia	50
Tabela 27.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie.....	52
Tabela 28.	Strategia przeszukania bazy Medline zastosowana w analizie 191/2024	53
Tabela 29.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – badanie Lidgren 2007.....	56
Tabela 30.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – badanie Rautalin 2018	56
Tabela 31.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości	57
Tabela 32.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	58
Tabela 33.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku	59
Tabela 34.	Odsetek pacjentów wymagających zastosowania gosereliny na podst. badania NATALEE.....	59
Tabela 35.	Terapia adiuwantowa – dawkowanie leków stosowanych w schemacie RBC + IA uwzględnione w analizie.....	60
Tabela 36.	Oszacowanie odsetka pacjentów wymagających zastosowania gosereliny wśród pacjentów stosujących ET.....	60
Tabela 37.	Terapia adiuwantowa – dawkowanie leków stosowanych w ramach ET w analizie.....	61
Tabela 38.	Terapia adiuwantowa – współczynniki RDI – dane w oryginalnym modelu.....	61
Tabela 39.	Terapie po progresji – schematy dawkowania uwzględnione w obliczeniach	63
Tabela 40.	Terapie po progresji – współczynniki RDI	64
Tabela 41.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie IDFS	65
Tabela 42.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie IDFS – dane uwzględnione w obliczeniach	66
Tabela 43.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie NMR	66
Tabela 44.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie NMR – dane uwzględnione w obliczeniach	67
Tabela 45.	Procedury i odsetki pacjentów, u których są one wykonywane w stanie NMR.....	67

Tabela 46.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie remisja	68
Tabela 47.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie remisja – dane uwzględnione w obliczeniach	68
Tabela 48.	Lista badań wraz z częstością ich wykonania i odsetkiem pacjentów dotyczących monitorowania w stanie wznowy odległej – dane uwzględnione w obliczeniach	69
Tabela 49.	Terapie stosowane po wznowie miejscowej (stan NMR) – dane uwzględnione w analizie	69
Tabela 50.	Postępowanie w 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej w zależności od czasu do wystąpienia progresji.....	70
Tabela 51.	Hormonoterapia w 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej, u pacjentek z HR+ HER2- rakiem piersi	70
Tabela 52.	Hormonoterapia podtrzymująca u pacjentek z HR+ HER2- rakiem piersi leczonych w 1. linii chemioterapią, a następnie hormonoterapią podtrzymującą	71
Tabela 54.	Terapie stosowane po progresji do choroby zaawansowanej (stan DR) – dane uwzględnione w analizie.....	72
Tabela 55.	Odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach schematów RBC/PALB/ABEM + IA.....	73
Tabela 57.	Podsumowanie kosztu RBC stosowanego w leczeniu adiuwantowym	74
Tabela 58.	Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych	75
Tabela 59.	Koszty jednostkowe leków – wartości uwzględnione w analizie.....	75
Tabela 60.	Podsumowanie kosztów leków stosowanych w terapii adiuwantowej w ramieniu komparatora....	76
Tabela 61.	Podsumowanie kosztów leków stosowanych w przypadku wznowy miejscowej (w stanie zdrowia NMR).....	76
Tabela 62.	Podsumowanie kosztów leków stosowanych po progresji do choroby zaawansowanej (w stanie zdrowia DR)	76
Tabela 63.	Wycena punktu dla produktu <i>Świadczenia w zakresie onkologii</i> w 2. poł. 2024	78
Tabela 64.	Koszt podania gosereliny	78
Tabela 65.	Wycena punktu dla świadczeń dotyczących chemioterapii w 2. poł. 2024	78
Tabela 66.	Koszt podania domięśniowego i dożylnego leków z katalogu chemioterapii	78
Tabela 67.	Zestawienie różnic w zapisach dotyczących monitorowania leczenia olaparybem w aktualnym PL oraz RBC w proponowanym PL	79
Tabela 68.	Wycena punktu dla produktu <i>Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi</i> w 2. połowie roku 2024	80
Tabela 69.	Koszt monitorowania leczenia EBC z zastosowaniem RBC + IA w PL B.9.....	80
Tabela 70.	Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem ET	80
Tabela 71.	Wycena punktu dla produktu <i>Badania medycyny nuklearnej oraz Badania tomografii komputerowej (TK)</i> w 2. poł. 2024.....	81
Tabela 72.	Badania rozliczane w ramach katalogu świadczeń ambulatoryjnych	81
Tabela 73.	Badania rozliczane w ramach katalogu ambulatoryjnych świadczeń kosztochłonnych.....	82
Tabela 74.	Koszt monitorowania w stanie IDF po przerwaniu leczenia	83
Tabela 75.	Cykliczny koszt monitorowania w stanie NMR	83
Tabela 76.	Wycena punktu dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są wybrane grupy JGP, w 2. poł. 2024	84
Tabela 77.	Średni koszt mastektomii oraz rekonstrukcji piersi.....	84
Tabela 78.	Oszacowanie odsetka pacjentów, u których rekonstrukcję piersi przeprowadzono w ramach osobnego świadczenia.....	85
Tabela 79.	Wycena punktu dla zakresów świadczeń, w ramach których rozliczane są świadczenia radioterapii, w 2. poł. 2024	85
Tabela 80.	Średni koszt radioterapii.....	86
Tabela 81.	Jednorazowy koszt procedur wykonywanych w stanie NMR	87
Tabela 82.	Koszt monitorowania w stanie remisja	87
Tabela 83.	Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem CDK4/6 w PL B.9.....	88
Tabela 84.	Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem chemioterapii	88
Tabela 85.	Koszt monitorowania leczenia MBC z zastosowaniem IA lub TMX.....	88
Tabela 86.	Średnie koszty monitorowania leczenia w stanie DR w zależności od stosowanej terapii adiuwantowej	89
Tabela 87.	Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2023.....	90
Tabela 88.	Wycena punktu dla zakresu świadczeń <i>Onkologia kliniczna – hospitalizacja</i> w 2. poł.2024	90
Tabela 89.	Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem AE	91

Tabela 90.	Podsumowanie kosztów leczenia AE uwzględnionych w analizie.....	91
Tabela 91.	Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej.....	92
Tabela 92.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	92
Tabela 93.	Wyniki oceny klinicznej	93
Tabela 94.	Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS.....	93
Tabela 95.	Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z uwzględnieniem RSS.....	94
Tabela 96.	Ceny progowe	94
Tabela 97.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	98
Tabela 98.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS	99
Tabela 99.	Walidacja konwergencji.....	102
Tabela 100.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	116
Tabela 101.	Wyniki analizy kosztów bez uwzględnienia RSS.....	119
Tabela 102.	Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS..	119
Tabela 103.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS	123
Tabela 104.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji.....	125
Tabela 105.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE oraz COCHRANE.....	126
Tabela 106.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej.....	126
Tabela 107.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	128

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS	95
Wykres 2.	Krzywa opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS.....	96
Wykres 3.	Płaszczyzna opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS.....	97
Wykres 4.	Krzywa opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS.....	97
Wykres 5.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS	120
Wykres 6.	Krzywa opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS.....	121
Wykres 7.	Płaszczyzna opłacalności dla LY bez uwzględnienia RSS.....	122
Wykres 8.	Krzywa opłacalności dla LY bez uwzględnienia RSS.....	122

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach	14
Rysunek 2.	Krzywe IDFS dla porównania RBC + IA vs IA	28
Rysunek 3.	Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-3 – PFS w stanie hormonoopornym DR.....	34
Rysunek 4.	Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-3 – OS w stanie hormonoopornym DR	35
Rysunek 5.	Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-2 – PFS w stanie hormonowrażliwym DR	40
Rysunek 6.	Współczynniki zgodności dopasowania ekstrapolacji do danych surowych MONALEESA-2 – OS w stanie hormonowrażliwym DR.....	41
Rysunek 7.	Diagram PRISMA dla przeszukania użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego w analizie 191/2024	54
Rysunek 8.	Przegląd wartości użyteczności – dane literaturowe, na podstawie analizy 191/2024	55
Rysunek 9.	IDFS i DRFS – badanie Sheffield 2022	104
Rysunek 10.	Rozkład pacjentów między stanu modelu w czasie – wyniki niezdyskontowane w ramieniu ET. 105	

13. Zestawienie weryfikacyjne

analizy ze względu na minimalne

wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 100.

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.	-
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5-6, rozdz. A.1.2 i A.1.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1, rozdz. A.3
§ 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;	Nd
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. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	-
§ 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 (...)	Nd

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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.	Nd
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Rozdz. 4
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nd
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.	
§ 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
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6.3
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 2.13, rozdz. 3, rozdz. 6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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. 3.6.3, rozdz. A.2.1
§ 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;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

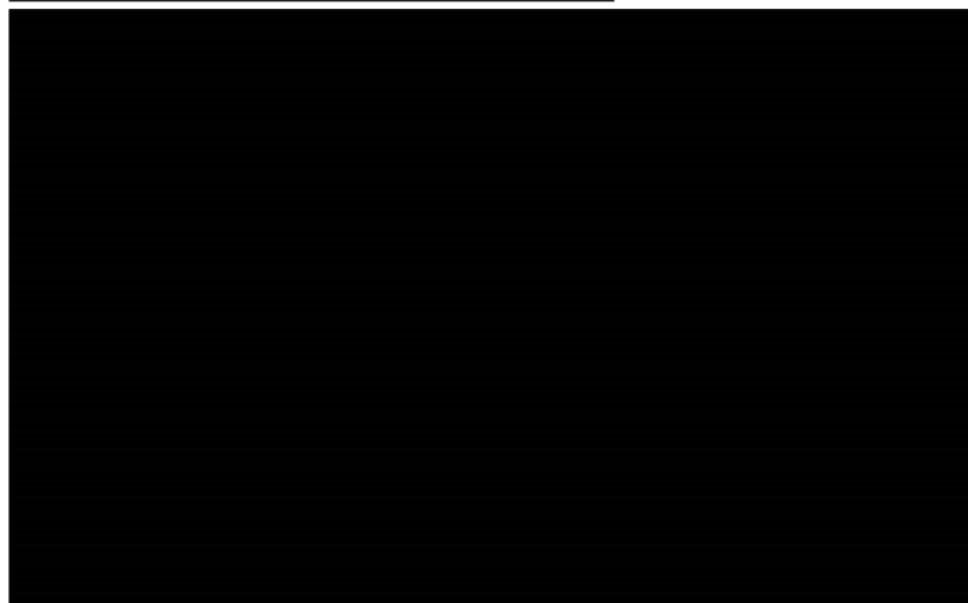
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. Wyniki przedstawiono w postaci graficznej na płaszczyźnie opłacalności oraz w postaci krzywej opłacalności.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 103.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	RBC+IA				ET			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszty leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.														
HOR														
PERSP														
DISC														
BCh														
LTR														
ANS														
TMX														
SPM														
IDFS_MIN														
IDFS_MAX														
TTD_KM														
DR_DISTR														
DR_HR														
Waning_min														
Waning_max														

Scenariusz	RBC+IA				ET			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszty leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	na podst. ICUR	na podst. ICER
U_Tr														
U_L														
U_R														
RDI_adj														
RDI_PP_min														
RDI_PP_max														

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE (przez PubMed; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*; <https://www.nice.org.uk/>),
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*) dawniej CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); <https://www.cda-amc.ca/>),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. W kolejnym etapie weryfikowano publikacje na podstawie pełnych tekstów.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 104.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analiza ekonomiczna; • Interwencja – ribociclib; • Jednostka chorobowa – wczesny HR+ HER2- rak piersi • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY	• Brak wyników w zakresie efektów zdrowotnych (wyłącznie wyniki dotyczące kosztów leczenia) • Niezgodność interwencji, komparatora i/lub jednostki chorobowej

Strategie wyszukiwania w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych wyników przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 105.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE oraz COCHRANE

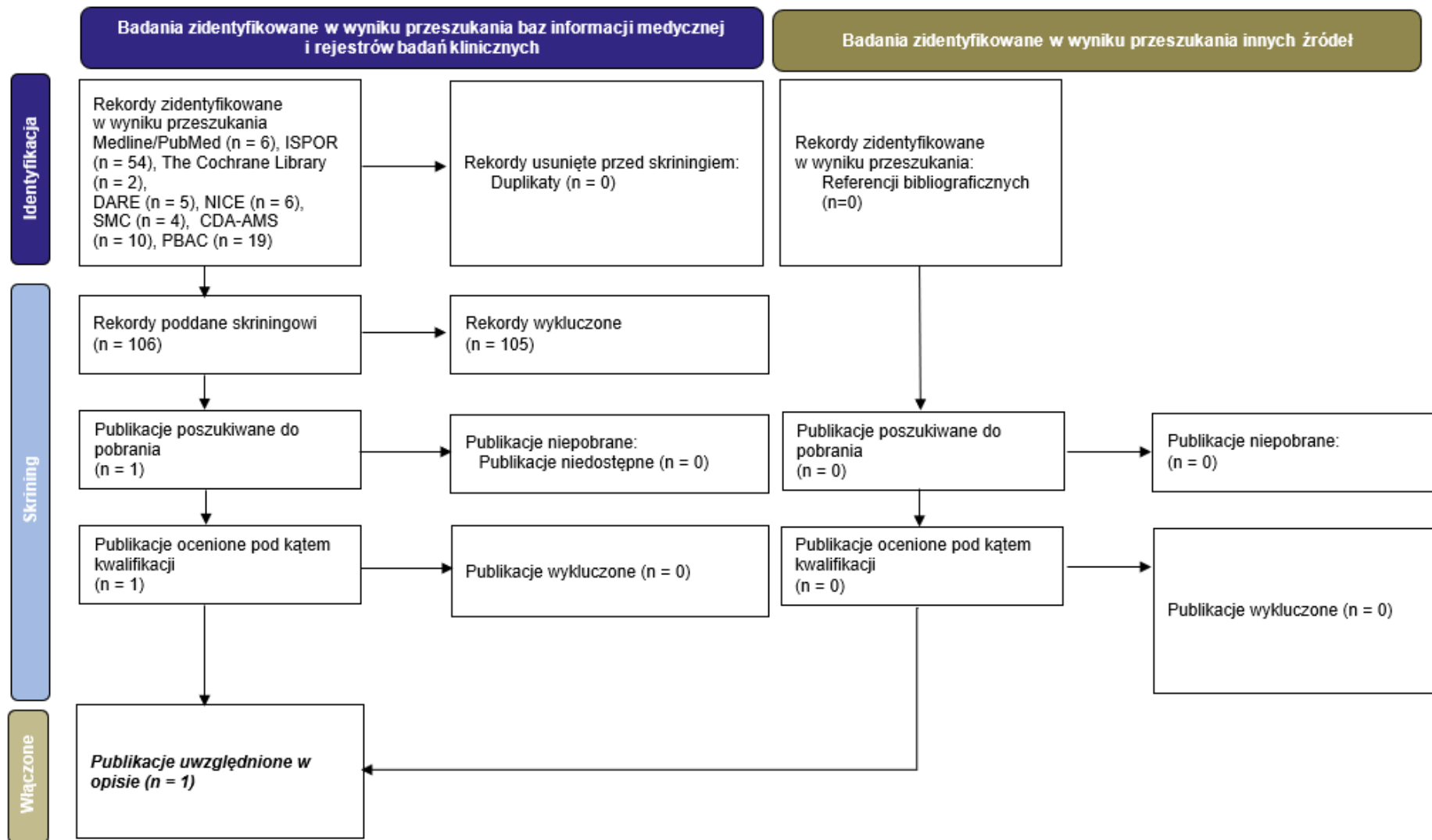
Lp.	Zapytanie / słowo klucz	MEDLINE	COCHRANE
#6	#1 AND #4 AND #5	6	2
#5	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 976 794	80 657
#4	#2 AND #3	96 077	17 932
#3	breast cancer	538 767	49 762
#2	adjuvant OR early	2 476 124	205 423
#1	Kisqali OR ribociclib	961	410
Data przeszukania: 16.01.2025			

Tabela 106.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
ISPOR	Keyword: ribociclib	54	0
DARE/CRD	Any field: ribociclib	5	0
NICE	Keyword: ribociclib	6	0
SMC	Keyword: ribociclib	4	0
CDA-AMC	Keyword: ribociclib	10	1*
PBAC	Keyword: ribociclib	19	0
Łącznie		98	1
Data przeszukania: 16.01.2025			

* Wniosek we wskazaniu wczesnego HR+HER2- raka piersi jest w trakcie procedowania, na dzień wykonania przeszukania brak jest opublikowanych dokumentów

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono 6 pozycji w PubMed oraz 2 pozycje w bazie Cochrane. Dodatkowe przeszukanie stron agencji HTA i pozostałych baz pozwoliło zidentyfikować 98 pozycji. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 1 publikację. Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym diagramie.



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 107.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Interwencja	Wynik LY	Wynik QALY	Stopa dyskontowa
Sra 2024 [15]	Pacjenci z HR+ / HER2-wczesnym rakiem piersi (EBC)	RBC+letrozol vs letrozol	model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 rok	Indie, perspektywa płatnika	RBC LTR RBC vs LTR	Best Worse case scenario: 27,13 25,18 24,55 24,55 2,58 0,63	Best Worse case scenario 14,49 13,76 13,51 13,51 0,98 0,25	3%