hta consulting

ANALIZA EKONOMICZNA

SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO, HER2-UJEMNEGO HORMONOWRAŻLIWEGO RAKA PIERSI

Wersja 1.0

[redacted]

Kraków – grudzień 2024

HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 16 grudnia 2024 roku

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted] analiza danych, metodyka analizy, koordynacja prac

[redacted] analiza danych, przeszukania systematyczne, dostosowanie modelu, opracowanie dokumentu tekstowego analizy

[redacted] przeszukania systematyczne

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Kontrola obliczeń: [redacted]

Korekta językowa: [redacted]

Kontrola merytoryczna: [redacted]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów

AE Działania niepożądane
(Adverse Events)

AFT Model z przeskalowanym czasem życia
(Accelerated Failure Time)

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BC Rak piersi
(Breast Cancer)

CADTH Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
(The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

CEAC Krzywa akceptowalności
(Cost-Effectiveness Acceptability Curve)

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

CUA Analiza kosztów-użyteczności
(Cost-Utility Analysis)

DDA Dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki
(Dose Delay Adjustment)

EQ-5D Kwestionariusz oceny jakości życia
(EuroQol 5D)

GUS Główny Urząd Statystyczny

HR Hazard względny
(Hazard Ratio)

HTA Ocena technologii medycznych
(Health Technology Assessment)

ICER Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
(Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

ICUR Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
(Incremental Cost-Utility Ratio)

KM Krzywa Kaplana-Meiera

MC Niepegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z cyklofosfamidem

MZ Minister Zdrowia

NICE Brytyjska agencja oceny technologii medycznych
(National Institute for Health and Care Excellence)

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

OS Przeżycie całkowite
(Overall Survival)

PD Progresja choroby
(Progressive Disease)

PFS Przeżycie wolne od progresji
(Progression Free Survival)

PH Model proporcjonalnych hazardów
(Proportional Hazards)

PL Program Lekowy

PSM Model podzielonego czasu
(Partitioned Survival Model)

QALY Lata życia skorygowane jakością
(Quality-Adjusted Life Years)

RCT Randomizowane badanie kliniczne
(Randomized Controlled Trial)

RDI Względna intensywność dawki
(Relative Dose Intensity)

RR Ryzyko względne
(Relative Risk)

RSS Umowa podziału ryzyka
(Risk Sharing Scheme)

SAC Sacytuzumab gowitekan

SG Metoda loterii
(Standard Gamble)

TTD Czas do przerwania leczenia
(Time to Treatment Discontinuation)

TTO Metoda handlowania czasem
(Time Trade-Of)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy) w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania w populacji pacjentów z zaawansowanym, HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

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

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym (tj. uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym nowotworem, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną stosowaną w ramach dowolnego etapu leczenia oraz co najmniej dwie dodatkowe chemioterapie systemowe stosowane w chorobie zaawansowanej, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest sacytuzumab gowitekan (SAC) w dawkowaniu zgodnym z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL). Komparatorem jest chemioterapia (CTH) w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce. Stosowane w populacji docelowej schematy leczenia w ramach chemioterapii określono na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego.

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

Charakterystykę początkową pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie danych z badania klinicznego TROPiCS-02. Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym są określone na podstawie wyników badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002. Dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych przypisane są odpowiednie wartości użyteczności stanów zdrowia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Biorąc pod

uwagę, że partycypacja świadczeniobiorców w kosztach jest znikoma w zestawieniu z kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, w związku z czym wyniki analizy z obu perspektyw można uznać za tożsame. Cenę preparatu Trodelvy uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS), [redacted] W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia i stanu zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki paliatywnej.

Wyniki analizy wyznaczono w 10-letnim horyzoncie czasowym i zdyskontowano stopą dyskontową równą 5% w przypadku kosztów oraz 3,5% w przypadków wyników klinicznych. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Wyniki analizy opracowano w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanej RSS i bez jej uwzględnienia. Biorąc pod uwagę, że wariant bez uwzględnienia RSS nie znajduje odzwierciedlenia w praktyce i został opracowany wyłącznie w celu spełnienia wymogów formalnych dla analiz, wyniki w tym wariancie zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.1). Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

Wyniki zdrowotne

[redacted]

[redacted]

Wyniki ekonomiczne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- **Wnioski końcowe**

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia SAC jest terapią droższa niż CTH, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych. Uzyskane w analizie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w ramach jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu zmniejszenia kosztów terapii SAC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [redacted]

Interpretując wyniki analizy warto mieć na uwadze, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii standardowej u chorych z populacji docelowej w większości należą do terapii o niskim koszcie stosowania oraz charakteryzują się niezadowalającą skutecznością terapeutyczną. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Trodelvy we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na stosowanie tego nowoczesnego i skutecznego leczenia u pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi w Polsce na zaawansowanym etapie choroby, u których obecnie leczenie jest ograniczone do chemioterapii.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy) w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania w populacji pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Sacytuzumab gowitekan stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [3].

KOMPARATORY

Terapia standardowa, tj. chemioterapia (CTH).

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

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą kliniczną [2], w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SAC względem CTH w populacji docelowej analizy. W analizie klinicznej uwzględniono dwa randomizowane badania kliniczne: TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 – analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników metaanalizy obu badań.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie SAC w porównaniu z CTH przyczynia się do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z wynikami metaanalizy:

- dla PFS współczynnik hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) wraz z przedziałem ufności wyniósł 0,67 [0,55; 0,83];
- dla OS HR = 0,70 [0,58; 0,86],
- odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie wyniósł 21% dla SAC oraz 14% dla CTH, a ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) wraz z przedziałem ufności jest równe 1,45 [1,09; 1,95].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub wyższego była istotnie statystycznie wyższa dla interwencji ocenianej niż dla chemioterapii w przypadku występowania neutropenii, niedokrwistości, biegunki i zmęczenia. Ponadto stosowanie SAC w porównaniu z CTH wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia oraz ze znamiennym statystycznie wydłużeniem czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia w zakresie globalnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego oraz emocjonalnego, objawów zmęczenia i innych.

Schematy CTH stosowane w badaniach klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 różnią się od schematów stosowanych w warunkach polskich (zob. analiza problemu decyzyjnego [1] oraz rozdz. 2.4). Niemniej jednak, jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego oraz w analizie klinicznej, skuteczność CTH uzyskana w badaniach będzie odpowiadać skuteczności CTH uwzględniającej schematy leczenia stosowane w warunkach polskich.

Biorąc pod uwagę powyższe, analizę ekonomiczną dla porównania SAC oraz CTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). CUA pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowaną jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*) – którego oszacowanie w zestawieniu z kosztami pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywalnych interwencji.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [4] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], wskazuje się, że CUA ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

Wybrana metodyka analizy ekonomicznej jest zatem zgodna z ww. dokumentami. Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w formie kosztów-efektywności, gdzie za miarę efektu zdrowotnego przyjmuje się uzyskane lata życia.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w horyzoncie czasowym o długości od 1 roku do 15 lat.

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.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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 [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

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

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano opracowany w programie Microsoft Excel® model ekonomiczny *Cost-effectiveness Model of Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer* [6] dostarczony przez Zamawiającego, który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym lub globalnym. W ramach prac dokonano dostosowania otrzymanego modelu do warunków polskich.

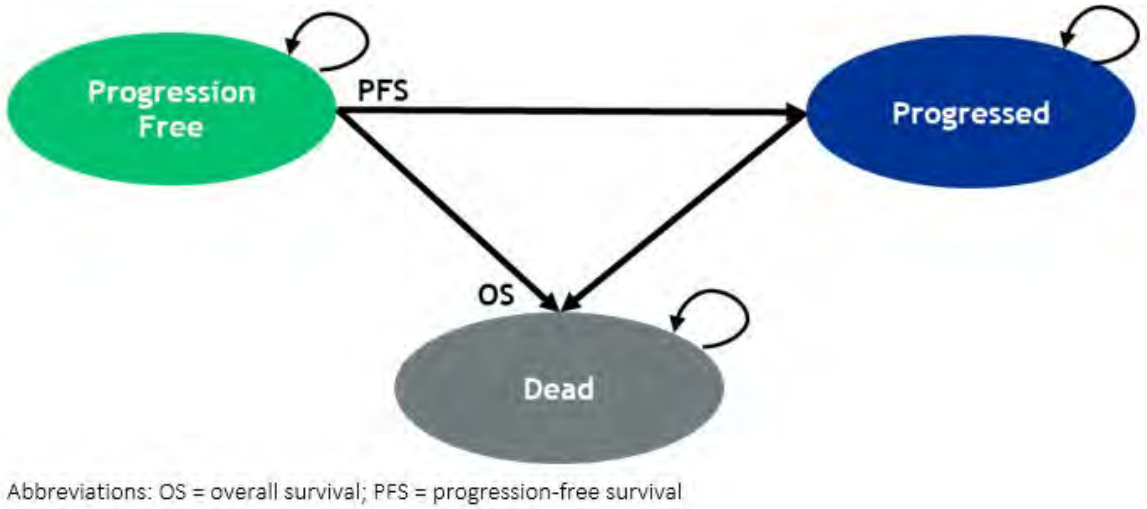
Pierwotnie model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego był oparty wyłącznie na badaniu TROPiCS-02. W toku prac nad analizą udostępnione zostały wyniki porównania oraz model ekonomiczny uwzględniające dane łączne z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02. W związku z tym niniejszą analizę oparto na najbardziej aktualnych danych, tj. danych z wykorzystaniem zarówno badania TROPiCS-02 jak i EVER-132-02. Do modelu ekonomicznego z wykorzystaniem danych łącznych z badań TROPiCS-02 i EVER-132-02 nie dołączono dodatkowego raportu technicznego. Jednak w wyniku porównania obu wersji modelu ekonomicznego (wersji opierającej się na badaniu TROPiCS-02 oraz wersji uwzględniającej dane łączne z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02) stwierdzono, że oba modele są podobne, a jedyna różnica pomiędzy nimi wynika z uwzględnionych danych wejściowych (TROPiCS-02 vs TROPiCS-02 i EVER-132-02). Zatem dołączony do pierwotnej wersji oryginalnego modelu ekonomicznego raport techniczny [7] w zakresie metodyki przeprowadzonych obliczeń jest odpowiedni również dla zaktualizowanego modelu ekonomicznego dostarczonego przez Zamawiającego.

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

- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby,
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*),
- zgon.

Schemat obrazujący strukturę modelu wykorzystanego w analizie przestawia poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach



Schemat zaimplementowano z opisu oryginalnego modelu.

W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS, a w kolejnych 7-dniowych cyklach mogą znajdować się w stanie progresji lub w stanie zgon. W każdym kolejnym cyklu, pacjenci którzy nie są w stanie zgon, zostają podzieleni wg statusu progresji choroby, czyli znajdują się w stanie PFS lub PD, co wpływa na jakość życia oraz generowane koszty. To, w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent, jest uzależnione od parametrów skuteczności, które dostępne są w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Krzywa przeżycia dla PFS wyznacza odsetek pacjentów, którzy pozostają w stanie przeżycia wolnego od progresji choroby w czasie. Odsetek pacjentów w stanie PD w danym punkcie czasowym wyznaczony jest jako różnica wartości między OS a PFS dla tego punktu czasowego, natomiast odsetek pacjentów w stanie zgon w danym punkcie czasowym obliczany jest jako różnica między 100% (wszyscy pacjenci z wyjściowej kohorty) a OS dla tego punktu czasowego.

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

- w każdym cyklu modelu ryzyko zgonu w modelowanej populacji nie może być niższe, niż śmiertelność w populacji ogólnej (określona na podstawie opublikowanych tablic trwania życia); podejście to zapewnia, że ryzyko zgonu w każdym cyklu w modelowanej populacji jest równe lub większe niż w populacji ogólnej, która jest dopasowana pod względem wieku i płci;
- PFS jest ograniczony przez OS w taki sposób, że w każdym cyklu modelu odsetek pacjentów w stanie PFS jest porównywany z odsetkiem pacjentów w stanie OS i wybierana jest niższa z porównywanych wartości.

Czas leczenia modelowany jest niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby, dzięki czemu możliwe jest modelowanie przerwania leczenia pomimo braku progresji. Model umożliwia trzy warianty

określenia czasu trwania leczenia: z wykorzystaniem bezpośrednio krzywej czasu trwania leczenia TTD (ang. *time to treatment discontinuation or death*), z uwzględnieniem dodatkowego ograniczenia krzywej TTD przez PFS oraz z wykorzystaniem krzywej PFS, co jest równoznaczne z założeniem kontynuacji leczenia do progresji (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3.3). Od tego czy pacjent w stanie PFS jest leczony czy też nie, zależą koszty naliczane w tym stanie zdrowia. Użyteczności zostały przypisane w zależności od wystąpienia progresji oraz od rodzaju otrzymywanego leczenia w przypadku stanu PFS.

Przez cały czas trwania horyzontu czasowego dane dotyczące kosztów i użyteczności są sumowanego dla każdego ramienia leczenia. Pozwala to obliczyć różnice w skumulowanych kosztach i skuteczności pomiędzy komparatorami w momencie zakończenia modelowania.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy:

- otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,
- otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołooperacyjnej, chemioterapia okołooperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej), oraz
- spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Trodelvy. Są to chorzy, u których obecnie nie ma żadnej alternatywy leczenia poza chemioterapią cechującą się bardzo ograniczoną skutecznością [1].

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest terapia sacytuzumabem gowitekanu (Trodelvy).

Komparatorem dla ocenianej w niniejszej analizie interwencji jest CTH. Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 onkologów, u chorych z populacji docelowej najczęściej stosowane w Polsce leki to kapecytabina, karboplatyna, winorelbina oraz gemcytabina stosowane w monoterapii. Pozostałe leki / schematy są stosowane rzadko (udziały nie wyższe niż 2%). Szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

W tabeli poniżej przestawiono średnie udziały opcji terapeutycznych stosowanych w ramach CTH wskazane przez ankietowanych klinicystów.

Tabela 1.
Rozpowszechnienie schematów CTH na podstawie badania ankietowego [dane poufne]

Lek / schemat	Średnie udziały
Gemcytabina	[redacted]
Kapecytabina	[redacted]
Winorelbina	[redacted]
Karboplatyna	[redacted]
Doksorubicyna	[redacted]
Taksany	[redacted]
Paklitaksel	[redacted]
Paklitaksel lub MC*	[redacted]
Kapecytabina + fulwestrant	[redacted]

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna (NPLD) w skojarzeniu z cyklofosfamidem

Wyniki ankiety są niejednoznaczne w przypadku dwóch odpowiedzi, w związku z czym na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto następujące założenia:

- udziały taksanów podzielono równo między docetaksel i paklitaksel;
- udziały „paklitakselu lub MC" podzielono równo między paklitaksel i schemat MC.

Finalne udziały interwencji stosowanych w ramach CTH wykorzystane w analizie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 2.
Rozpowszechnienie schematów CTH uwzględnione w analizie [dane poufne]

Schemat	Średnie udziały
Gemcytabina	[redacted]
Kapecytabina	[redacted]
Winorelbina	[redacted]
Karboplatyna	[redacted]
Doksorubicyna	[redacted]
Docetaksel	[redacted]
Paklitaksel	[redacted]
MC	[redacted]
Kapecytabina + fulwestrant	[redacted]

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu możliwego współpłacenia za leki. Do współpłacenia dochodzi wyłącznie w przypadku leków dodatkowych, które mogą być stosowane w celu zapobiegania wystąpienia reakcji związanych z infuzją oraz zdarzeń niepożądanych wywołanych leczeniem – zgodnie z metodyką analizy leki te nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej (rozdz. 3.7.7).

Różnica w kosztach leczenia dodatkowego między perspektywą NFZ a perspektywą wspólną NFZ + pacjent to mniej niż 100 zł w horyzoncie czasowym analizy, w związku z czym wyniki analizy z obu perspektyw można uznać za tożsame. Niemniej jednak dla jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (C_Add), w którym uwzględniono leczenie dodatkowe obejmujące filgrastym, przedstawiono dwa oddzielne wyniki: z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę dane dotyczące oczekiwanego przeżycia pacjentów z populacji docelowej (rozdz. 3.3.2), horyzont taki należy uznać za dożywotni – zaledwie 2% pacjentów w ramieniu SAC oraz 1% w ramieniu komparatora pozostaje przy życiu po tym czasie. Założony horyzont czasowy jest więc adekwatny do charakteru analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych interwencji.

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki, w analizie wrażliwości przyjęto jego długość równą:

- 3 lata, co odpowiada zakresowi danych z badań klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, na podstawie których otrzymano dane o efektywności (scenariusz HOR_1) oraz
- 15 lat, tj. maksymalną długość horyzontu w modelu (scenariusz HOR_2).

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- czas do przerwania leczenia (TTD).

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 (SAC, CTH oraz leki dodatkowe w ramach analizy wrażliwości),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii i stanów zdrowia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), [redacted]

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 [4] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili między stanami zdrowia na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 7 dni, a zatem jest względnie krótka. Niemniej jednak w dostosowywanym modelu jego autorzy uwzględnili korektę połowy cyklu celem uzyskania bardziej dokładnych 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. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku (z późn. zmianami, Dz.U. 2023 poz. 1938), o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł) [8].

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Wyniki analizy probabilistycznej opartej na wynikach w zakresie LY opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy względem QALY, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

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

- dla parametrów dotyczących charakterystyki populacji przyjęto rozkład normalny;
- dla zmiennych wielowymiarowych, tj. parametrów funkcji parametrycznych dotyczących przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia, zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych (koszt leków, podania leków, monitorowania terapii, kolejnych linii po progresji choroby, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej oraz leczenia dodatkowego) przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności, dotyczących względnej intensywności dawki oraz dostosowania ze względu na opóźnienie dawki przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,

- źródła danych oraz modelowania efektów zdrowotnych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- względnej intensywności dawki oraz dostosowania związanego z opóźnieniem dawki,
- kosztów CTH (komparator oraz kolejne linie leczenia),
- stosowania leków dodatkowych.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej w zakresie średniego wieku pacjentów, odsetka kobiet oraz masy i powierzchni ciała. W związku z tym wartości tych parametrów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania TROPiCS-02, ponieważ w najlepszy sposób opisują one pacjentów z populacji docelowej i jednocześnie możliwie najlepiej odzwierciedlają populację polską (nie uwzględniono danych z badania EVER-132-02, które obejmowało wyłącznie populację azjatycką).

Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczone prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (zgodnie ze strukturą modelu, rozdz. 2.2, ryzyko zgonu w populacji docelowej w pojedynczym cyklu jest modelowane na podstawie krzywych przeżycia z badania klinicznego, chyba że jest niższe, niż wynika z tablic trwania życia - wtedy ryzyko zgonu jest takie, jak dla populacji ogólnej).

Wskazanie masy i powierzchni ciała jest konieczne do obliczenia kosztów leczenia dla terapii uwzględnionych w modelu terapii – masy ciała w przypadku SAC, powierzchni ciała dla większości leków w ramach CTH.

Charakterystykę początkową populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej

Parametr	Średnia	SD	Źródło
Wiek [lata]	[redacted]	[redacted]	Badanie TROPiCS-02
Odsetek kobiet [%]	[redacted]	[redacted]	
Masa ciała [kg]	[redacted]	[redacted]	
Powierzchnia ciała [m^2]	[redacted]	[redacted]	

3.2. Śmiertelność naturalna

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

Statystycznego (GUS) tablic trwania życia za rok 2023 [9]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
56	0,99%	0,39%	**79**	6,34%	3,85%
57	1,09%	0,43%	**80**	6,91%	4,31%
58	1,19%	0,48%	**81**	7,57%	4,85%
59	1,30%	0,53%	**82**	8,32%	5,49%
60	1,43%	0,59%	**83**	9,18%	6,23%
61	1,56%	0,66%	**84**	10,14%	7,09%
62	1,72%	0,73%	**85**	11,20%	8,06%
63	1,89%	0,81%	**86**	12,35%	9,13%
64	2,07%	0,89%	**87**	13,55%	10,30%
65	2,25%	0,98%	**88**	14,79%	11,55%
66	2,45%	1,08%	**89**	16,07%	12,88%
67	2,64%	1,18%	**90**	17,39%	14,29%
68	2,83%	1,29%	**91**	18,74%	15,79%
69	3,03%	1,42%	**92**	20,15%	17,36%
70	3,23%	1,56%	**93**	21,60%	19,03%
71	3,45%	1,72%	**94**	23,10%	20,76%
72	3,69%	1,89%	**95**	24,64%	22,56%
73	3,96%	2,09%	**96**	26,20%	24,42%
74	4,26%	2,30%	**97**	27,79%	26,31%
75	4,59%	2,54%	**98**	29,40%	28,22%
76	4,96%	2,81%	**99**	31,01%	30,14%
77	5,38%	3,11%	**100**	32,61%	32,04%
78	5,83%	3,45%	**-**	-	-

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 56 lat (wiek początkowy dla chorych z populacji docelowej, rozdz.3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

3.3. Efektywność interwencji

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

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

Dane dotyczące efektywności porównywanych terapii (PFS, OS i TTD) określono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (KM) z łącznych danych z badania TROPiCS-02 oraz badania EVER-132-002. Wartości parametrów krzywych są przedstawione w pliku obliczeniowym niniejszej analizy na arkuszach *PFS Details*, *OS Details*, *TTD Details*. Metodyka przeprowadzonej parametryzacji jest zgodna z analizą pierwotną opartą na badaniu TROPiCS-02 (patrz. rozdz. B.3). W celu zbadania wpływu na wyniki analizy źródła danych wykorzystanego do określenia efektywności (PFS, OS i TTD) porównywanych terapii, w analizie wrażliwości (scenariusz EFF_Source) przetestowano wariant uwzględniający wyłącznie dane z badania TROPiCS-02. Szczegóły odnośnie przyjętych założeń dla testowanego scenariusza opisano w rozdziale B.3.

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

Dodatkowo model daje możliwość wyboru jednej z metod obliczeń w zakresie danych dotyczących efektywności leczenia:

- wykorzystanie krzywej parametrycznej w całym horyzoncie czasowym (w horyzoncie badania klinicznego i poza tym horyzontem);
- wykorzystanie danych KM w dla dowolnego okresu w horyzoncie badania klinicznego, a następnie wykorzystanie krzywej parametrycznej dla pozostałego horyzontu czasowego; domyślnie w modelu krzywą KM stosuje się przez liczbę cykli odpowiadającą średniemu okresowi obserwacji z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-002 z uwagi na niepewność na koniec okresu obserwacji w badaniach;
- wykorzystanie wyłącznie danych KM – metoda ta zakłada, że wszyscy pacjenci doświadczają zdarzenia (progresji, przerwania leczenia lub zgonu) na koniec obserwacji badania.

[redacted]

Tabela 5.
Średni czas obserwacji w badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-002

Badanie	Liczba pacjentów	Średni czas obserwacji [miesiące]	Referencja
TROPiCS-02	543	[redacted]	[7]
EVER-132-002	331	[redacted]	[10]
Średnia ważona		[redacted]	-

[redacted]

Podsumowanie założeń dla metod obliczeń w zakresie efektywności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6.
Metody obliczeń w zakresie efektywności leczenia uwzględnione w analizie

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

* Na podstawie średniego okresu obserwacji w badaniu TROPiCS-02 [7]

3.3.1. Przeżycie wolne od progresji

Analogicznie jak w przypadku analizy w oparciu o wyłącznie dane z badania TROPiCS-02, parametryzację krzywych na podstawie danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w odniesieniu do PFS przeprowadzono w oparciu o rozkład dopasowany wspólnie do obu ramion z badań, tj. z wykorzystaniem tych samych parametrów rozkładu wyznaczonych na podstawie łącznych danych dla SAC i CTH.

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla PFS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne. Na podstawie wizualnej oceny wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych stwierdzono, że wszystkie rozkłady pasują dość dobrze do obserwowanych danych zarówno dla SAC, jak i CTH.

Wykres 1.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe PFS dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 2.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe PFS dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

[redacted]

Tabela 7.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] Podsumowanie metodyki ekstrapolacji krzywych PFS oraz krzywe uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej przedstawiają odpowiednio poniższa tabela oraz wykres.

Tabela 8.
Metodyka ekstrapolacji krzywych PFS

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wykres 3.
Krzywe PFS dla SAC oraz CTH uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej

[redacted]

3.3.2. Przeżycie całkowite

Analogicznie jak w przypadku analizy w oparciu o wyłącznie dane z badania TROPiCS-02, parametryzację krzywych na podstawie danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w odniesieniu do OS przeprowadzono wspólnie dla obu ramion z badań.

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla OS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Wykres 4.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe OS dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 5.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe OS dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

[redacted]

Tabela 9.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wykres 6.
Wybrane krzywe parametryczne [redacted] dopasowane do danych z badania TROPiCS-02 oraz danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 dla SAC

[redacted]

Wykres 7.
Wybrane krzywe parametryczne [redacted] dopasowane do danych z badania TROPiCS-02 oraz danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 dla CTH

[redacted]

[redacted] Podsumowanie metodyki ekstrapolacji krzywych OS oraz krzywe uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej przedstawiają odpowiednio poniższa tabela oraz wykres.

Tabela 10.
Metodyka ekstrapolacji krzywych OS

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykres 8.
Krzywe OS dla SAC oraz CTH uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej

[redacted]

3.3.3. Czas do przerwania leczenia

W dostosowywanym modelu dostępne są trzy opcje ekstrapolacji krzywych TTD:

1. wykorzystanie parametrycznej krzywej TTD:
   - podejście najbardziej kompleksowe, które wykorzystuje dostępność danych na poziomie pacjenta w celu odzwierciedlenia oczekiwanego czasu trwania leczenia uwzględniającego potencjalne wcześniejsze przerwanie z przyczyn innych niż progresja choroby, takich jak ciężkie zdarzenia niepożądane lub utrata obserwacji stwierdzone w badaniach TROPiCS-02 oraz EVER-132-02;
2. wykorzystanie parametrycznej krzywej TTD ograniczonej przez PFS:
   - metoda ta również wykorzystuje dostępność danych na poziomie pacjenta, ale sztucznie narzuca górny limit w celu uwzględnienia zapisów protokołu badania, zgodnie z którym leczenie miało być kontynuowane do progresji choroby;
3. wykorzystanie krzywej PFS, równoznaczne z założeniem kontynuacji leczenia do progresji:
   - w tym podejściu przerwanie leczenia nie jest osobno modelowane, a czas trwania leczenia jest określany na podstawie PFS, tym samym przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn nieklinicznych nie jest brane pod uwagę,
   - metoda ta zawyża czas trwania leczenia, a tym samym koszty leczenia zarówno w przypadku interwencji ocenianej jak i komparatora, ale odzwierciedla zasadę leczenia do progresji sensu stricto.

Biorąc pod uwagę, że progresja choroby jest jednym z kryteriów wyłączenia z PL, w ramach analizy podstawowej w modelowaniu krzywej TTD wykorzystano krzywą parametryczną ograniczoną przez PFS. W analizie wrażliwości czas trwania leczenia określono bezpośrednio na podstawie krzywej PFS, tym samym maksymalizując koszty leczenia poprzez brak uwzględnieni innych niż progresja kryteriów przerwania leczenia (takich jak istotne klinicznie pogorszenie stanu pacjenta czy wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia terapii).

Tabela 11.
Metody modelowania czasu do przerwania leczenia wykorzystane w analizie

Wariant	Metoda
Analiza podstawowa	Krzywa TTD ograniczona przez PFS
Analiza wrażliwości, scenariusz TTD_1	Krzywa PFS

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla TTD dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Wykres 9.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe TTD dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 10.
Krzywa KM oraz dopasowane parametryczne krzywe TTD dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

[redacted]

Tabela 12.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted] Podsumowanie metodyki ekstrapolacji krzywych TTD oraz krzywe uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej przedstawiają odpowiednio poniższa tabela oraz wykres.

Tabela 13.
Metodyka ekstrapolacji krzywych TTD

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wykres 11.
Krzywe TTD dla SAC oraz CTH uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej

[redacted]

3.4. Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) przyjęto zgodnie z danymi z metaanalizy badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 zaprezentowanymi w analizie klinicznej [2]. W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u co najmniej 5% pacjentów dla co najmniej jednej z porównywanych interwencji. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych obliczono jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie w stosunku do całkowitej liczby pacjentów w ramieniu SAC lub CTH.

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	SAC	CTH
Anemia	11,5%	4,4%
Astenia / zmęczenie	6,5%	2,9%
Biegunka	8,8%	0,7%
Leukopenia	21,2%	18,2%

Zdarzenie niepożądane	SAC	CTH
Neutropenia	58,7%	47,9%

Na potrzeby kalkulacji średniej utraty QALY spowodowanej AE dla analizowanych interwencji przyjęto, zgodnie z założeniami modelu globalnego, że średni czas trwania epizodu AE uwzględnionych w analizie wynosi 1 tydzień.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie literatury (rozdz. 3.5.1.2), dodatkowe przeszukanie analiz ekonomicznych we wskazaniu raka piersi opublikowanych na stronie AOTMiT (rozdz. 3.5.1.3) oraz przeanalizowano dane wykorzystane w modelu oryginalnym (rozdz. 3.5.1.1 oraz rozdz. B.3.2).

W scenariuszu podstawowym analizy bazowano na danych z modelu globalnego uwzględniającym dane łączne z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02. W scenariuszach dodatkowych przetestowano wartości określone na podstawie odnalezionej literatury zagranicznej oraz wartości wykorzystane w pierwotnej wersji modelu globalnego i określone wyłącznie na podstawie badania TROPiCS-02 (patrz rozdz. 2.2 oraz rozdz. B.3.2).

W zależności od wartości użyteczności przyjętych w obliczeniach w analizie uwzględniono (scenariusz U_1, U_2 oraz U_3) lub nie uwzględniono (wariant podstawowy oraz scenariusz U_4) dodatkowych spadków związanych ze zdarzeniami niepożądanymi określonych na podstawie literatury (rozdz. 3.5.2).

Szczegóły odnośnie wartości i założeń przyjętych w niniejszej analizie w zakresie użyteczności stanów zdrowia zaprezentowano w rozdziałach poniżej.

3.5.1. Stany zdrowia

3.5.1.1. DANE ŁĄCZNE Z BADAŃ TROPICS-02 ORAZ EVER-132-02

Zgodnie z metodyką pierwotnego modelu oryginalnego w obliczeniach zakłada się uwzględnienie różnych wartości użyteczności dla stanu zdrowia PFS w zależności od stosowanego leczenia oraz niezróżnicowaną między terapiami wartość użyteczności dla stanu PD (por. rozdz. B.3.2).

Tabela 15.
Wartości użyteczności na podstawie łącznych danych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, średnia (SE)

Wariant	PFS		PD	
	SAC	CTH	SAC	CTH
Użyteczności z uwzględnieniem spadków związanych z AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Użyteczności bez uwzględnienia spadków związanych z AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.5.1.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

W celu identyfikacji wszystkich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym problemie decyzyjnym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Ostatecznie do analizy włączono 3 badania opisane w 4 publikacjach. Szczegóły przeszukania oraz charakterystykę włączonych badań opisano w aneksie (rozdz. B.1.2).

Badanie Hutton 1996 [11], którego wyniki raportowano również w publikacji Brown 2001 [12], oraz badanie Launois 1997 [13] zostały przeprowadzone wśród pielęgniarek onkologicznych metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z powyżej wymienionych badań wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia.

Tabela 16.
Wartości użyteczności z publikacji Brown 2001 oraz Launois 1996

Stan zdrowia	Brown 2001	Launois 1997
Stabilna choroba	0,62	0,75
Odpowiedź na leczenie	0,84	0,81
Progresja choroby	0,33	0,65

W badaniu Lloyd 2006 [14] określono użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w zaawansowanym raku piersi oraz najczęstszych działań niepożądanych przy użyciu metody SG. W badaniu wzięło udział 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii. Dane przeanalizowano przy użyciu modelu mieszanego z efektami losowymi na poziomie pacjenta. Zmienne w modelu to wiek pacjenta, stany zdrowia oraz działania niepożądane, takie jak: gorączka neurogeniczna, zapalenie jamy ustnej, biegunka / wymioty, zmęczenie, wypadanie włosów. W tabeli poniżej przedstawiono zestaw parametrów wraz z wartościami pochodzącymi z badania Lloyd 2006.

Tabela 17.
Parametry i ich wartości pochodzące z badania Lloyd 2006 służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Stała	0,00887	0,31960
Wiek	0,02390	0,00695
Odpowiedź na leczenie	0,40630	0,05521

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Progresja choroby	-1,14770	0,10310

Uwzględniając wiek odpowiadający charakterystyce pacjentek z populacji docelowej oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia - otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z AE na podst. publikacji Lloyd 2006

Stan zdrowia	Użyteczność
Stabilna choroba	0,795
Odpowiedź na leczenie	0,854
Progresja choroby	0,552

3.5.1.3. PRZESZUKANIE DODATKOWE

Dodatkowo w ramach prac nad analizą przeszukano bazę AOTMiT, w której poszukiwano analiz ekonomicznych dla nowotworu piersi. W ramach przeprowadzonych prac ograniczono się wyłącznie do najnowszych analiz (punkt odcięcia: 2019 r.), a odnalezione dokumenty przeanalizowano pod kątem uwzględnionych źródeł dla użyteczności stanów zdrowia. Zidentyfikowano 12 analiz przeprowadzonych w formie analizy kosztów użyteczności w leczeniu nowotworu piersi (analizy zawężone do różnych subpopulacji). W niniejszej analizie uwzględniono publikacje nieodnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu systematycznym (rozdz. B.1.2 oraz 3.5.1.2) odpowiadające analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Z analizy wykluczono źródła danych, w których uwzględniono populacje inną niż kaukaska, badania zawężone do podtypu nowotworu piersi innego niż HR+ HER2- lub nie raportowano wartości użyteczności, które mogą zostać zaimplementowane do modelu ekonomicznego (np. nieodpowiednie stany zdrowia). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dodatkowe 3 badania (Hudgens 2014 [15], Hudgens 2016 [16] oraz Lambert-Obry 2016 [17]), w których określono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentek z przerzutowym nowotworem piersi opisane poniżej.

W odnalezionej publikacji Hudgens 2014 [15] przeanalizowano użyteczności stanów zdrowia 1102 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi objętych badaniem klinicznym. Do zebrania danych wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ-C30, a następnie przeprowadzono mapowanie uzyskanych wyników na użyteczności, które są zgodne z kwestionariuszem EQ-5D. Użyteczności stanów zdrowia uzyskane z badania Hudgens 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia z publikacji Hudgens 2014

Stan zdrowia	Użyteczność
Stabilna choroba	0,697

Stan zdrowia	Użyteczność
Odpowiedź na leczenie	0,782
Progresja choroby	0,679

Publikacja Hudgens 2016 [16] raportuje wyniki badania, które zostało przeprowadzone wśród 788 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 5 europejskich krajów. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia z publikacji Hudgens 2016

Stan zdrowia	Użyteczność
Stabilna choroba	0,671
Odpowiedź na leczenie	0,755
Progresja choroby	0,614

Ostatnią odnalezioną publikacją jest Lambert-Obry 2016 [17], w którym zamieszczono wyniki badania dotyczącego m.in. jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L i przeprowadzonego w pięciu kanadyjskich ośrodkach onkologicznych. W badaniu wzięły udział 144 kobiety po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER+/HER2- oraz 56 opiekunów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane z tego badania.

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia z publikacji Lambert-Obry 2016

Stan zdrowia		Użyteczność
1. linia	**PFS**	0,73
	Progresja choroby	0,62
≥ 2 linia	**PFS**	0,75
	Progresja choroby	0,63

3.5.2. Zdarzenia niepożądane

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

Tabela 22.
Spadki użyteczności związane z AE raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach przeszukania

Zdarzenie niepożądane	Brown 2001	Launois 1996	Lloyd 2006	Hudgens 2014
Anemia	-	-	-	-
Astenia / zmęczenie	-	-	-0,115	-0,029
Biegunka	-	-	-0,103	-
Leukopenia	-	-	-	-
Neutropenia	-	-	-	-

W modelu globalnym spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych zostały określone na podstawie publikacji Beauchemin 2016 [18]. Publikacja ta nie została zidentyfikowana w ramach przeprowadzonego przeszukania z uwagi, że zgodnie z wykorzystaną strategią, było ono ukierunkowane na wyszukanie badań pierwotnych dotyczących jakości życia, podczas gdy publikacja Beauchemin jest wyłącznie wtórym źródłem użyteczności. W ramach tej publikacji opracowano globalny model ekonomiczny dla nowych terapii we wskazaniu przerzutowego raka piersi. Użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z AE zostały określone na podstawie przeglądu literatury obejmującego bazę danych Medline. Do wyznaczenia spadków użyteczności wykorzystano m.in. dane z publikacji Lloyd 2006, które zostały zidentyfikowane również w przeglądzie wykonanym w ramach niniejszej analizy. Dodatkowo wykorzystano dane z publikacji, które nie dotyczyły bezpośrednio populacji z zaawansowanym BC (ang. *breast cancer*), ale raportowały dane w zakresie użyteczności stanu zdrowia dla poszczególnych AE (np. w przebiegu innych nowotworów).

W przypadku leukopenii oraz neutropeniii, które nie zostały uwzględnione w publikacji Beauchemin 2016, autorzy oryginalnego modelu przyjęli, że spadek użyteczności jest równy spadkowi zidentyfikowanemu w literaturze dla gorączki neutropenicznej.

Biorąc pod uwagę, że w żadnej z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono pełnego zestawu danych w zakresie spadków użyteczności związanych z AE uwzględnionymi w niniejszym modelu, finalnie w analizie wykorzystano spadki użyteczności określone w ramach modelu globalnego i zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Spadki użyteczności związane z AE uwzględnione w modelu globalnym na podst. publikacji Beauchemin 2016

Zdarzenie niepożądane	Wartość
Anemia	-0,1914
Astenia / zmęczenie	-0,0893
Biegunka	-0,1198
Leukopenia	-0,2466

Zdarzenie niepożądane	Wartość
Neutropenia	-0,2466

3.5.3. Podsumowanie

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

Ze względu na dane kliniczne wskazujące na istotne różnice w ogólnej odpowiedzi na leczenie [2] między porównywanymi interwencjami, użyteczność stanu PFS określoną na podstawie danych literaturowych zróżnicowano w zależności od stosowanego leczenia. W tym celu użyteczności dla stabilnej choroby i odpowiedzi na leczenie raportowane w literaturze skompilowano z odsetkami pacjentów ze stabilną chorobą i odpowiedzią na leczenie z badania TROPiCS-02 [19] (brak odpowiednich danych z analizy łącznej dla badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-02). Na podstawie danych z badania oszacowano odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub ze stabilną chorobą (SD), zgodnie z danymi przedstawionymi poniżej.

Tabela 24.
Odsetek odpowiedzi na leczenie w badaniu TROPiCS-02

Punkt końcowy	Liczba lub odsetek pacjentów	
	SAC	CTH
Całkowita odpowiedź (CR)	2 / 272	0 / 271
Częściowa odpowiedź (PR)	55 / 272	38 / 271
Stabilna choroba (SD)	142 / 272	106 / 271
(CR + PR) / (CR + PR + SD)	29%	26%

Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji

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

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych raportowanych w zidentyfikowanych źródłach

Badanie		PFS		PD	Metoda pomiaru / normy użyteczności
		SAC	CTH		
Użyteczności zróżnicowane między terapiami w PFS					
TROPiCS-02 oraz EVER-132-02	**Z uwzględnieniem spadków związanych z AE**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd
	Bez uwzględnienia spadków związanych z AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
TROPiCS-02	**Z uwzględnieniem spadków związanych z AE**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L / kanadyjskie
	Hudgens 2016 [16]	0,695	0,693	0,614	EQ-5D / brytyjskie
	Hudgens 2014 [15]	0,721	0,719	0,679	EORTC QLQ-C30*
	Lloyd 2006 [14]	0,812	0,811	0,552	SG
	Brown 2001 [12], Hutton 1996 [11]	0,683	0,678	0,33	SG
	Launois 1997 [13]	0,767	0,766	0,65	SG
Użyteczności niezróżnicowane między terapiami					
Lambert-Obry 2016 [17]	**1. linia**	0,73		0,62	EQ-5D-5L / bd**
	≥ 2 linia	0,75		0,63	

bd – brak danych
* Wartości użyteczności zostały następnie zmapowane do EQ-5D
** Badanie Lambert-Obry 2016 jest dostępne wyłącznie w formie abstraktu, w którym nie przedstawiono informacji dotyczących norm użyteczności wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia, jednak z uwagi na fakt, że badanie zostało przeprowadzone w Kanadzie, można przypuszczać, że wykorzystano kanadyjskie normy użyteczności

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy użyteczności przyjęto zgodnie z danymi uwzględnionymi w modelu globalnym na podstawie łącznych danych badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w wariancie z uwzględnieniem spadków związanych z AE zakładając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS między SAC i CTH oraz brak zróżnicowania użyteczności w stanie PD. Dane dotyczące stanów przed progresją z tego badania najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentek z populacji docelowej.

Ze względu na wybór źródła danych, w analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych raportowanych w literaturze – efekt ten jest odzwierciedlony poprzez zróżnicowanie wartości użyteczności stanu przed progresją względem stosowanego leczenia – dodatkowe naliczenie spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z ze zdarzeniami niepożądanymi powodowałoby podwójne naliczenie różnic w efektach zdrowotnych.

Tabela 26.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS	[redacted]	[redacted]
PD	[redacted]	
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Nieuwzględniony	

W celu zbadania wpływu przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy przeprowadzono szereg analiz wrażliwości zakładających alternatywne dane w tym zakresie.

W ramach scenariusza U_1 analizy wrażliwości przyjęto użyteczności z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 w wariancie bez uwzględnienia spadków związanych z AE oraz uwzględnienie dodatkowego spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w publikacji Beauchemin 2016 uwzględnionej w modelu globalnym.

Tabela 27.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_1

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS	[redacted]	[redacted]
PD	[redacted]	
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Uwzględniony, zgodnie z danymi z publikacji Beauchemin 2016	

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości użyteczności na podstawie danych literaturowych z badania Lloyd 2006 (scenariusz U_2) oraz badania Hudgens 2016 (scenariusz U_3).

Badanie Lloyd 2006 [14] jest często stosowanym źródłem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w modelach ekonomicznych dotyczących raka piersi (Kisqali 288/2019 [20], Piqray 130/2021 [21], Enhertu 99/2022 [22], Tukysa 135/2022 [23]). Raportowane w badaniu parametry służące wyznaczeniu wartości użyteczności pozwalają na dostosowanie ich względem wieku pacjentów z populacji docelowej oraz uwzględnienie danych klinicznych w zakresie efektywności porównywanych interwencji.

W badaniu Lloyd 2006 zróżnicowanie użyteczności dla PFS wynika z różnych odpowiedzi na leczenie. Na różne wartości użyteczności dla PFS nie wpływa natomiast występowanie zdarzeń niepożądanych, w związku z tym zdecydowano o dodatkowym uwzględnieniu spadków użyteczności spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 28.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_2

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS	0,812	0,811
PD	0,552	
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Uwzględniony, zgodnie z danymi z publikacji Beauchemin 2016	

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości (scenariusz U_3) przeprowadzono obliczenia w oparciu o dane dla stanów PFS oraz PD na podstawie publikacji Hudgens 2016 [16]. Jest to największe odnalezione badanie przeprowadzone wśród 788 pacjentów z 5 europejskich krajów z

przerzutowym rakiem piersi, gdzie użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Również w tym przypadku zróżnicowanie użyteczności dla PFS wynika z różnych odpowiedzi na leczenie, a nie z występowania zdarzeń niepożądanych, w związku z czym w obliczeniach uwzględniono dodatkowo spadki użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 29.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_3

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS	0,695	0,693
PD	0,614	
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Uwzględniony, zgodnie z danymi z publikacji Beauchemin 2016	

Ponadto w ramach scenariusza U_4 przeprowadzono obliczenia na podstawie wyłącznie danych z badania TROPiCS-02, w którym użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie analizy danych zebranych z wypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy EQ-5D-5L. Wyniki w zakresie użyteczności stanów zdrowia z badania TROPiCS-02 opisano w rozdziale B.3.2.

Podobnie jak w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy, w obliczeniach dla scenariusza U_4 uwzględniono wartości z uwzględnieniem spadków związanych z AE zakładając zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia PFS miedzy SAC i CTH oraz brak zróżnicowania użyteczności w stanie PD. Również analogicznie jak w analizie podstawowej, w rozważanym scenariuszu nie uwzględniono dodatkowych spadków użyteczności związanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w literaturze.

Tabela 30.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_4

Stan zdrowia	SAC	CTH
PFS	[redacted]	[redacted]
PD	[redacted]	
Dodatkowy spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Nieuwzględniony	

3.6. Dawkowanie

3.6.1. Zalecane schematy dawkowania

3.6.1.1. SAC

Dawkowanie interwencji ocenianej przyjęto zgodnie z zapisami ChPL Trodelvy [3]. Zgodnie z nimi zalecana maksymalna dawka SAC wynosi 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylnej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8.

Tabela 31.
Dawkowanie i względna intensywność dawki SAC

Lek	Dawka	Dni podania
SAC	10 mg/kg mc	dzień 1. i 8. w każdym 21-dniowym cyklu leczenia

3.6.1.2. CTH

Dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów CTH określono na podstawie wytycznych PTOK dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi [24]. Uwzględnione w obliczeniach schematy dawkowania wraz ze wskazaniem źródła danych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32.
Dawkowanie schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Lek		Dawka	Dni podania	Źródło
Winorelbina		25 mg/m² p.c., dożylnie	dzień 1. co 7 dni	[24]
Gemcytabina		1000 mg/m² p.c., dożylnie	w 1. i 8. i 15. co 28 dni	
Kapecytabina		1050 mg/m² p.c., doustnie	przez 14 dni w 21-dniowych cyklach (2 razy na dobę)	
Karboplatyna		750 mg*, dożylnie	dzień 1. co 28 dni	
Doksorubicyna		67,5 mg/m2 p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni	
Docetaxel		80 mg/m2 p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni	
Paklitaksel		80 mg/m2 p.c., dożylnie	dzień 1. co 7 dni	
MC	**Niepegylowana doksorubicyna liposomalna**	67,5 mg/m2 p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni	[24, 25]
	Cyklofosfamid	600 mg/m2 p.c., dożylnie	dzień 1. co 21 dni	
Kapecytabina + fulwestrant	**Kapecytabina**	1750 mg, doustnie	codziennie w 28-dniowych cyklach (2 razy na dobę)	[26]
	Fulwestrant	Początkowa dawka nasycająca 500 mg w 1. dniu, następnie 250 mg w 15. i 29. dniu, a następnie 250 mg co 28 dni*, podanie domięśniowe		

* Do ustalenia dawki wykorzystano wzór Calverta przyjmując docelowe AUC 6 mg/ml/min i założeniu GFR 80–120 ml/min)
* Z uwagi na ograniczenia techniczne modelu w obliczeniach upraszczająco nie uwzględniono zwiększenia dawki w 1. dniu oraz dodatkowej dawki w 15. dniu, zakładając dawkowanie 250 mg co 28 dni od pierwszego podania leku

3.6.2. Względna intensywność dawki oraz dostosowane związane z opóźnieniem dawki

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przypisanego im leczenia. Modyfikacje zalecanych dawek leków są możliwe m.in. ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych. W niniejszej analizie uwzględniono zatem tzw. względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI). Intensywność dawki wpływa jedynie na koszt leku, ponieważ wpływ na skuteczność jest pośrednio uwzględniony w PFS i OS obserwowanym w badaniu.

Współczynniki RDI określone na podstawie łącznych danych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 zaimplementowane w oryginalnym modelu [6] i wykorzystane w niniejszej analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Względna intensywność dawki dla leków w badaniach TROPiCS-02 i EVER-132-02

Interwencja		RDI
SAC		[redacted]
CTH	Erybulina	[redacted]
	Winorelbina	[redacted]
	Gemcytabina	[redacted]
	Kapecytabina	[redacted]
	Średnia	[redacted]

Z badania TROPiCS-02 wynika, że pacjenci czasami pomijali dawkę lub opóźniali ją, przez co leczenie obejmowało mniejszą liczbę dawek/cykl niż wynikało to z przepisanej im dawki. Pominięcie/opóźnienie dawki nie zostało ujęte we wskaźnikach RDI wyznaczonych w badaniu TROPiCS-02, w związku z tym, że wskaźniki te obliczono jako stosunek rzeczywistej stosowanej dawki do dawki przepisanej, która nie zawsze pokrywała się z aktualnie zalecanym schematem leczenia. Przykładowo zalecany schemat dawkowania SAC obejmuje 2 dawki podane w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu, podczas gdy zgodnie z protokołem badania zaplanowane infuzje w dniu 1. i 8. mogły zostać opóźnione (maksymalnie o tydzień) ze względu na toksyczność związaną z leczeniem. W przypadku toksyczności opóźniającej podanie w dniu 8., która nie ustąpiła do stopnia ≤2. w ciągu tygodnia, podania należało wznowić dopiero w następnym zaplanowanym cyklu (tj. następna dawka została podana 1. dnia kolejnego cyklu).

W związku powyższym, autorzy pierwotnego modelu globalnego zdecydowali o uwzględnieniu dodatkowego parametru w postaci dostosowania dotyczącego opóźnienia dawki (ang. *dose delay adjustment*, DDA). Założenie to zostało skonsultowane z ekspertami klinicznymi, którzy potwierdzili,

że opóźnienie dawki jest powszechne w rzeczywistej praktyce, a uwzględnienie współczynnika DDA w obliczeniach modelu jest zasadne [7].

Analogiczne wnioski autorzy modelu globalnego uzyskali na podstawie danych łącznych z badań TROPiCS-02 i EVER-132-02 i w związku z tym w modelu opartym na zaktualizowanych danych z obu badań również uwzględniono parametr DDA dotyczący opóźnienia dawki [6].

Podobnie jak w przypadku RDI, dostosowanie opóźnienia dawki wpływa jedynie na koszt leku i podawania, nie wpływa natomiast na efektywność porównywanych interwencji. Wartości współczynników RDI zaimplementowane w oryginalnym modelu [6] na podstawie badania TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Dostosowanie dotyczące opóźnienia dawki dla leków w badaniu TROPiCS-02

Interwencja		DDA
SAC		[redacted]
CTH	Erybulina	[redacted]
	Winorelbina	[redacted]
	Gemcytabina	[redacted]
	Kapecytabina	[redacted]
	Średnia	[redacted]

Zakres interwencji stosowanych w ramach CTH w Polsce (rozdz. 2.4) jest szerszy niż w badaniach TROPiCS-02 i EVER-132-02. W związku tym RDI oraz DDA dla leków, w przypadku których dane z badań klinicznych nie były dostępne, określono na podstawie średnich współczynników dla leków stosowanych w ramieniu CTH w badaniach TROPISC-02 oraz EVER-132-02. Podsumowanie współczynników RDI i DDA uwzględnionych w analizie podstawowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35.
Współczynniki RDI i DDA uwzględnione w analizie podstawowej

Interwencja		RDI	DDA	Źródło danych
SAC		[redacted]	[redacted]	Bezpośrednio na podstawie łącznych danych badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02
Winorelbina		[redacted]	[redacted]	
Gemcytabina		[redacted]	[redacted]	
Kapecytabina		[redacted]	[redacted]	
Karboplatyna		[redacted]	[redacted]	Średnie RDI dla leków stosowanych w ramieniu CTH w badaniach TROPiCS-02 i EVER-132-02
Doksorubicyna		[redacted]	[redacted]	
Docetaksel		[redacted]	[redacted]	
Paklitaksel		[redacted]	[redacted]	
MC	NPLD*	[redacted]	[redacted]	

Interwencja		RDI	DDA	Źródło danych
	Cyklofosfamid	[redacted]	[redacted]	
Kapecytabina + fulwestrant	Kapecytabina	[redacted]	[redacted]	
	Fulwestrant	[redacted]	[redacted]	

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz RDI_1) obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że RDI i DDA dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie wynoszą 100%. Podsumowanie założeń w zakresie RDI i DDA uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36.
Współczynniki RDI i DDA uwzględnione w analizie wrażliwości (scenariusz RDI_1)

Interwencja		RDI	DDA	Źródło danych
SAC		100,0%	100,0%	Założenie
Winorelbina		100,0%	100,0%	
Gemcytabina		100,0%	100,0%	
Kapecytabina		100,0%	100,0%	
Karboplatyna		100,0%	100,0%	
Doksorubicyna		100,0%	100,0%	
Docetaksel		100,0%	100,0%	
Paklitaksel		100,0%	100,0%	
MC	NPLD*	100,0%	100,0%	
	Cyklofosfamid	100,0%	100,0%	
Kapecytabina + fulwestrant	Kapecytabina	100,0%	100,0%	
	Fulwestrant	100,0%	100,0%	

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. SACYTUZUMAB GOWITEKAN

Cenę zbytu netto dla produktu leczniczego Trodelvy uzyskano od Zamawiającego. [redacted]

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka. [redacted]

Tabela 37.
Koszt preparatu Trodelvy

Lek, dawka	Warunki cenowe	Cena zbytu netto	Cena hurtowa (a)	Cena hurtowa brutto (b)
Trodelvy, 20 ml	bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) Cena hurtowa: cena zbytu netto + marża hurtowa
b) Cena hurtowa brutto: cena hurtowa + VAT

3.7.1.2. CTH

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

W celu określenia kosztów tych leków przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [27]. Dodatkowo sprawdzono komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [28]. Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak określone ceny leków nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli byłyby wyższe, to cena do obliczeń zostałaby określona na poziomie limitu finansowania).

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

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

Tabela 38.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach CTH na podst. dostępnych źródeł danych

Lek	Limit finansowania	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Wartość w obliczeniach
Gemcytabina	0,0915 zł	0,0503 zł	0,0499 zł	0,0499 zł

Lek	Limit finansowania	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Wartość w obliczeniach
Kapecytabina	0,0075 zł	0,0029 zł	0,0029 zł	0,0029 zł
Winorelbina	2,2897 zł	2,0606 zł	2,0604 zł	2,0604 zł
Karboplatyna	0,2933 zł	0,2243 zł	0,2223 zł	0,2223 zł
Doksorubicyna	0,7494 zł	0,6500 zł	0,6449 zł	0,6449 zł
Docetaksel	1,7170 zł	0,8770 zł	0,8673 zł	0,8673 zł
Paklitaksel	0,5331 zł	0,3665 zł	0,3648 zł	0,3648 zł
NPLD*	37,9501 zł	-	34,2946 zł	34,2946 zł
Cyklofosfamid	0,0437 zł	-	0,0575 zł	0,0437 zł
Fulwestrant	1,0773 zł	0,4355 zł	0,4342 zł	0,4342 zł

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w tabeli powyżej z dawkowaniem oraz współczynnikami RDI i DDA przedstawionymi w rozdz. 3.6, wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 7 dni. Finalnie do oszacowania średniego kosztu CTH wykorzystano udziały schematów uzyskane w ankietach przedstawione w Tabela 2. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 39.
Podsumowanie kosztów CTH - analiza podstawowa

Schemat	Tygodniowy koszt leków
Karboplatyna	32,43 zł
Winorelbina	66,99 zł
Gemcytabina	45,60 zł
Kapecytabina	38,60 zł
Doksorubicyna	19,19 zł
Docetaksel	30,59 zł
Paklitaksel	38,60 zł
MC*	1 032,20 zł
Kapecytabina + fulwestrant	48,69 zł
Średni koszt leków stosowanych w ramach CTH	[redacted]

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid

3.7.2. Koszty podania

3.7.2.1. SACYTUZUMAB GOWITEKAN

SAC podawany jest dożylnie – w analizie przyjęto, że podanie dożylne będzie rozliczane w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Koszt takiej

hospitalizacji określono na podstawie Zarządzenia Nr 109/2024 DGL Prezesa NFZ [29]. Wycenę punktu dla procedury określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [30] dla kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* (kod produktu: 03.0000.309.02). W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt podania SAC w przeliczeniu na 7-dniowy cykl w modelu uwzględniający współczynnik DDA dla SAC (89,9%, Tabela 35).

Tabela 40.
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 41.
Koszt podania SAC

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punkowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,30 zł	515,86 zł

3.7.2.2. CTH

Koszt podania CTH finansowany jest w ramach katalogu chemioterapii i został określony na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [31]. Przyjęto, że:

- podanie leków doustnych nie generuje kosztu podania;
- podanie leków dożylnych realizowane jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków;*
- domięśniowe podanie fulwestrantu odbywa się w ramach świadczenia *Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, która dedykowana jest podaniu leków w formie parenteralnej.

Wycenę punktu dla powyższych świadczeń określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [30] dla kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresów *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod zakresu: 03.0000.111.02) oraz *Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym* (kod zakresu: 03.0000.112.02). W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanych świadczeń oraz wyznaczony koszt świadczeń.

Tabela 42.
Wycena punktu dla analizowanych zakresów w 2. połowie roku 2024

Parametr	Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym	Chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym
Kwota kontraktu	83 000 087,66 zł	191 363 882,85 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	46 893 552,60	108 127 124,54
Wycena punktu	1,77 zł	1,77 zł

Dane z dnia 10.09.2024 r.

Tabela 43.
Koszty podania leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,22 zł
5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,00 zł

Do wyznaczenia średniego kosztu podania CTH, oprócz kosztów jednostkowych przedstawionych powyżej zastosowano dane dotyczące częstości podania przedstawione w Tabela 32, współczynniki DDA przedstawione w Tabela 35 oraz udziały poszczególnych schematów przedstawione w Tabela 2. Podsumowanie danych dotyczących kosztów podania przedstawiono poniżej.

Tabela 44.
Tygodniowy koszt podania uwzględnionych schematów CTH

Lek / schemat	Tygodniowy koszt podania
Karboplatyna	151,62 zł
Winorelbina	594,01 zł
Gemcytabina	434,53 zł
Kapecytabina	0,00 zł
Doksorubicyna	202,16 zł
Docetaksel	202,16 zł
Paklitaksel	606,47 zł
MC*	202,16 zł
Kapecytabina + fulwestrant	121,69 zł
Średni koszt podania CTH	[redacted]

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid

W tabeli poniżej zestawiono łączne tygodniowe koszty leków oraz podania schematów stosowanych w ramach CTH.

Tabela 45.
Tygodniowy koszt schematów chemioterapii

Schemat	Leki**	Podanie leków***	Razem
Karboplatyna	32,43 zł	151,62 zł	184,05 zł
Winorelbina	66,99 zł	594,01 zł	660,99 zł
Gemcytabina	45,60 zł	434,53 zł	480,13 zł
Kapecytabina	38,60 zł	0,00 zł	38,60 zł
Doksorubicyna	19,19 zł	202,16 zł	221,35 zł
Docetaksel	30,59 zł	202,16 zł	232,75 zł
Paklitaksel	38,60 zł	606,47 zł	645,07 zł
MC*	1 032,20 zł	202,16 zł	1 234,35 zł
Kapecytabina + fulwestrant	48,69 zł	121,69 zł	170,38 zł

* Niepegylowana doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid
** Z uwzględnieniem RDI oraz DDA
*** Z uwzględnieniem DDA

Biorąc pod uwagę, że w oszacowaniu średniego kosztu CTH wykorzystano listę schematów oraz ich udziały określone przez ankietowanych ekspertów klinicznych, kalkulacje te cechuje niepewność związana z przeniesieniem informacji dotyczących praktyki klinicznej wskazanej przez 5 ekspertów na cały kraj. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości (scenariusze C_CTH_1 oraz C_CTH_2) przetestowano wpływ przyjętych założeń dotyczących średniego kosztu CTH przyjmując najniższy oraz najwyższy koszt terapii (leków oraz ich podania) stosowanych w ramach CTH, tj. koszt stosowania kapecytabiny oraz schematu MC. Tym samym zbadano szeroki zakres zmienności wyników związany z kosztem komparatora. W poniższej tabeli zestawiono łączny koszt CTH uwzględniony w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 46.
Tygodniowy łączny (leki + podanie leków) koszt schematów chemioterapii – scenariusze analizy

Wariant	Łączny koszt (leki + podanie)
Analiza podstawowa	228,68 zł
Scenariusz K_CTH_1	38,60 zł
Scenariusz K_CTH_2	1 234,35 zł

3.7.3. Koszty monitorowania

3.7.3.1. W TRAKCIE LECZENIA SAC

Aktualnie w programie lekowym B.9 dla chorych z zaawansowanym rakiem piersi dostępne jest leczenie SAC z ograniczeniem do populacji pacjentów z potrójnie ujemnym BC. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, badania diagnostyczne wykonywane w ramach monitorowania terapii SAC dla wnioskowanego wskazania nie różnią się istotnie od aktualnie uwzględnionych w

programie. W związku z tym, w obliczeniach koszt monitorowania terapii SAC określono na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu* (kod świadczenia: 5.08.08.0000184). Ryczałt roczny tego świadczenia określony na podstawie Zarządzenia Nr 109/2024/DGL Prezesa NFZ [29] wynosi 4 845,00 pkt. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [30] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na raka piersi* (kod produktu: 03.0000.309.02), zgodnie z danymi przedstawionymi wcześniej w Tabela 40. W tabeli poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w ujęciu rocznym i tygodniowym.

Tabela 47.
Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem SAC w PL B.9

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000184	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu	4 845,00	1,77 zł	8 573,77 zł	164,32 zł

3.7.3.2. W TRAKCIE LECZENIA CTH

W niniejszej analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia CTH odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, a wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ [31]. 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* (kod produktu: 03.0000.111.02). W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH uwzględniony w analizie.

Tabela 48.
Wycena punktu dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* w 2. połowie roku 2024

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	83 000 087,66 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	46 893 552,60
Wycena punktu	1,77 zł

Dane z dnia 10.09.2024 r.

Tabela 49.
Koszt monitorowania CTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,60 zł	55,03 zł

3.7.3.3. PO PRZERWANIU LECZENIA BEZ PROGRESJI CHOROBY

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz nie otrzymuje leczenia, który równy jest kosztowi wizyty u specjalisty onkologa. Przyjęto, że wizyta u specjalisty będzie odbywała się średnio co miesiąc w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, dla którego wartość punktową określono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ [32]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresu *Świadczenia w zakresie onkologii* (kod zakresu: 02.1240.001.02). W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który nie otrzymuje leczenia i pozostaje w stanie wolnym od progresji.

Tabela 50.
Wycena punktu dla zakresu *Świadczenia w zakresie onkologii* w 2. połowie roku 2024

Parametr	Rodzaj umowy	
	AOS	Lecznictwo szpitalne
Kwota kontraktu	34 307 530,31 zł	115 952 899,53 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	19 356 940,91	64 810 896,90
Wycena punktu	1,77 zł	1,79 zł
Średnia wycena punktu ważona liczbą jednostek rozliczeniowych	1,79 zł	

Dane z dnia 10.09.2024 r.

Tabela 51.
Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł	78,55 zł	18,07 zł

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

Koszt monitorowania u pacjentów leczonych w ramach kolejnych linii po progresji choroby jest taki sam jak koszt monitorowania leczenia CTH i wynosi 55,03 zł tygodniowo.

Tabela 52.
Koszt monitorowania kolejnych linii leczenia po progresji choroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy*
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,60 zł	55,03 zł

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

3.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla przedstawionych w rozdziale 3.4 zdarzeń niepożądanych, które uwzględnione zostały w obliczeniach analizy oszacowano koszty leczenia. W ramach analizy kosztów w pierwszej kolejności przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych związane jest z dodatkową hospitalizacją. Dla 3 z 6 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 [33] oraz Informatorze o umowach NFZ [30]. 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 rozpoznaniami (z analizy wykluczono grupy dedykowane pacjentom pediatrycznym).

Tabela 53.
Liczba hospitalizacji rozliczona z danym kodem listy kierunkowej w roku 2023

ICD-10		Grupa JGP			
Kod	**Nazwa**	**S05**	**S06**	**S07**	**S52**
	Anemia				
D61.9	Nieokreślona niedokrwistość aplastyczna	-	-	-	-
D64.1	Wtórna niedokrwistość syderoblastyczna w przebiegu innych chorób	-	790	-	-
D64.9	Nieokreślona niedokrwistość	24 393	21 931	2 775	-
	Razem	**24 393**	**22 721**	**2 775**	**0**
	Leukopenia				
D72.8	Inne określone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	-	340	-
D72.9	Nieokreślone zaburzenia dotyczące krwinek białych	-	-	312	-
	Razem	**0**	**0**	**652**	**0**
	Neutropenia				
D70	Agranulocytoza	-	-	-	-
D84.8	Inne określone niedobory odporności	-	-	-	1 299
D84.9	Nieokreślony niedobór odporności	-	-	-	559
	Razem	**0**	**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 [30] na podstawie kontraktów zawartych na 2. połowę roku 2024 dla zakresu *ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA* (kod zakresu: 03.4240.030.02).

Tabela 54.
Wycena punktu dla zakresu świadczeń *ONKOLOGIA KLINICZNA – HOSPITALIZACJA* (kod zakresu: 03.4240.030.02) w 2. połowie roku 2024

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

Dane z dnia 10.09.2024 r.

Finalnie łącząc ze sobą dane dotyczące odsetka hospitalizacji rozliczonych w ramach analizowanych grup z rozpoznaniem odpowiadającym jednemu ze zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (wyznaczone na podstawie danych z Tabela 53), średnią wartość jednostek grupy (na podst. danych ze Statystyk NFZ) oraz aktualną wycenę punktu (Tabela 54) wyznaczono średni koszty związane z leczeniem anemii, leukopenii oraz neutropenii. Podsumowanie oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 55.
Średni koszt hospitalizacji

Kod grupy	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Odsetek hospitalizacji		
				Anemia	Leukopenia	Neutropenia
S05	11 612	1,76 zł	20 436,75 zł	49%	0%	0%
S06	4 062		7 149,72 zł	46%	0%	0%
S07	798		1 403,88 zł	6%	100%	0%
S52	4 961		8 731,62 zł	0%	0%	100%
Średni koszt hospitalizacji				**13 326,75 zł**	**1 403,88 zł**	**8 731,62 zł**

Dla pozostałych AE (tj. astenii / zmęczenia oraz biegunki) nie zidentyfikowano grup JGP, które umożliwiłyby przybliżenie kosztu ich leczenia. W związku z tym w przypadku leczenia astenii / zmęczenia oraz biegunki w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu, której wycenę przedstawiono w rozdziale 3.7.3.3.

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

Tabela 56.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Anemia	13 326,75 zł
Astenia / zmęczenie	78,55 zł
Biegunka	78,55 zł
Leukopenia	1 403,88 zł
Neutropenia	8 731,62 zł

3.7.5. Koszt kolejnych linii leczenia

W obliczeniach zakłada się, że po wystąpieniu progresji choroby (przejście do stanu zdrowia PD w modelu) stosują terapie kolejnych linii do końca życia.

Biorąc pod uwagę zaawansowany etap leczenia pacjentów z populacji docelowej precyzyjne określenie schematów leczenia stosowanych po progresji choroby jest utrudnione. Wiadomo natomiast, że stosowane leczenie na tym etapie choroby będzie mieć miejsce z wykorzystaniem leków finansowanych w ramach katalogu chemioterapii. W związku z tym koszty kolejnych linii leczenia przybliżono na podstawie średniego kosztu komparatora w niniejszej analizie. Tym samym na tygodniowy koszt leczenia składają się koszty leków stosowanych w ramach CTH (Tabela 39) oraz koszty ich podania (Tabela 44).

Oszacowany w ten sposób średni tygodniowy koszt kolejnej linii leczenia wynosi 228,68 zł.

Tabela 57.
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia po progresji choroby – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło
Średni koszt leków stosowanych w ramach CTH / tydzień	[redacted]	Tabela 39
Średni koszt podania CTH / tydzień	[redacted]	Tabela 44
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia	[redacted]	-

Analogicznie jak w przypadku kosztu CTH jako komparatora, w analizie wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny spośród kosztów leków / schematów leczenia stosowanych w ramach kolejnych linii, zgodnie z poniższymi tabelami.

Tabela 58.
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia po progresji choroby – analiza wrażliwości, scenariusz C_Sub_1

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt kapecytabiny / tydzień	38,60 zł	Tabela 39
Koszt podania kapecytabiny / tydzień	0,00 zł	Tabela 44

Parametr	Wartość	Źródło
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia	38,60 zł	-

Tabela 59.
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia po progresji choroby – analiza wrażliwości, scenariusz C_Sub_2

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt leków stosowanych w ramach schematu MC / tydzień	1 032,20 zł	Tabela 39
Koszt podania schematu MC / tydzień	202,16 zł	Tabela 44
Tygodniowy koszt kolejnych linii leczenia	1 234,35 zł	-

3.7.6. 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 oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ [34] 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 [30] wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń.

Tabela 60.
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 dnia 10.09.2024 r.

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

Tabela 61.
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

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000146	Osobodzień 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**

3.7.7. Koszty leczenia dodatkowego

W dostosowywanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia kosztów leków dodatkowych, które mogą być stosowane przez pacjentów równolegle z leczeniem podstawowym. Leki te są podawane w celu minimalizacji skutków występujących zdarzeń niepożądanych. Z tego powodu nie zostały one uwzględnione w analizie podstawowej, aby nie zawyżać kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono je natomiast w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz C_Add).

Odsetki pacjentów stosujących dodatkowe leczenie przyjęto analogicznie jak w oryginalnym modelu, na podstawie danych z badania klinicznego TROPiCS-02. Uwzględniono wyłącznie filgrastym – pozostałe leki dodatkowe stosowane w badaniu zostały pominięte przez autorów modelu globalnego, ze względu na ich bardzo niskie koszty i minimalny wpływ na wyniki modelowania.

Tabela 62.
Odsetki pacjentów stosujących filgrastym

Interwencja	Odsetek pacjentów
SAC	35,4%
CTH	21,7%

Dawkowanie filgrastymu określono zgodnie z ChPL [35], w której zalecana dawka wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę. Filgrastym należy podawać codziennie aż powrotu liczby neutrofili do wartości prawidłowych. Zgodnie z ChPL przewiduje się, że po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych czas trwania leczenia wyniesie do 14 dni. Tym samym w obliczeniach przyjęto czas trwania leczenia filgrastymem równy 14 dni.

Tabela 63.
Dawkowanie filgrastymu

Lek	Dawka	Dni podania	Źródło
Filgrastym	0,5 mln j./kg mc./dobę, dożylnie	przez 14 dni w 21-dniowych cyklach	[35]

Koszt jednostkowy filgrastymu określono na podstawie *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego*

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. [36] oraz dostępnych danych refundacyjnych. Do oszacowania średniego kosztu NFZ wykorzystano dostępne dane refundacyjne (liczba sprzedanych opakowań). Dokładne dane oraz wyliczenia dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu *HTAC_Polish Data* w sekcji *Leczenie dodatkowe*.

Tabela 64.
Koszty preparatów filgrastymu na podstawie obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena NFZ (opak.)	Odpłatność pacjenta (opak.)
Accofil	5055565713853	48 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp.-strz.	51,60 zł	60,11 zł
Accofil	5055565713860	30 mln j.m. / 0,5 ml	5 amp.-strz.	167,16 zł	3,20 zł
Accofil	5055565726075	48 mln j.m. / 0,5 ml	7 amp.-strz.	380,40 zł	6,01 zł
Accofil	5055565726068	30 mln j.m. / 0,5 ml	7 amp.-strz.	235,89 zł	3,20 zł
Accofil	5055565713846	30 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp.-strz.	31,05 zł	37,15 zł
Accofil	5055565713877	48 mln j.m. / 0,5 ml	5 amp.-strz.	270,80 zł	4,34 zł
Zarzio	5909990687848	48 mln j.m. / 0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	260,66 zł	3,20 zł
Zarzio	5909990687787	30 mln j.m. / 0,5 ml	5 amp-strzyk.a 0,5 ml	168,05 zł	3,20 zł

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt jednostkowy z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent oraz tygodniowe koszty leczenia filgrastymem z obu perspektyw uwzględniające dawkowanie przedstawione w Tabela 63.

Tabela 65.
Koszty filgrastymu w leczeniu dodatkowym

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszt jednostkowy	1,12 zł	1,13 zł
Koszt tygodniowy	177,75 zł	180,50 zł

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

[redacted]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania SAC vs CTH przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.
Wyniki oceny klinicznej

Parametr	SAC	CTH	Różnica
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.2. Wyniki ekonomiczne

[redacted]

Tabela 67.
Wyniki analizy kosztów z uwzględnieniem RSS

Kategoria	SAC	CTH	Różnica
Koszty całkowite, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	SAC	CTH	Różnica
Koszty stanów zdrowia*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Monitorowanie stanu zdrowia PFS po przerwaniu leczenia, monitorowanie terapii kolejnej linii (po progresji choroby) oraz koszty opieki paliatywnej

[redacted]

Tabela 68.
Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z uwzględnieniem RSS

Kategoria	SAC vs CTH
ICUR	[redacted]
ICER	[redacted]

[redacted]

Tabela 69.
Ceny progowe

Kategoria	Cena zbytu netto za opak. Trodelvy 200 mg
Cena progowa / ICUR	[redacted]
Cena progowa / ICER	[redacted]

4.3. Analiza probabilistyczna

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

4.3.1. Wyniki ze względu na QALY

[redacted]

[redacted]

Wykres 12.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS

[redacted]

[redacted]

Wykres 13.
Krzywe opłacalności dla QALY z uwzględnieniem RSS

[redacted]

4.3.2. Wyniki ze względu na LY

[redacted]

[redacted]

Wykres 14.
Płaszczyzna opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS

[redacted]

[redacted]

Wykres 15.
Krzywe opłacalności dla LY z uwzględnieniem RSS

[redacted]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

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

Tabela 70.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR_1	Horyzont czasowy (10 lat)	3 lata	Rozdz. 2.6
HOR_2		15 lat	
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
EFF	[redacted]	[redacted]	Rozdz. 3.3
PFS_1	Rozkład krzywych [redacted]	[redacted]	Rozdz. 3.3.1
OS_1	Rozkład krzywych [redacted]	[redacted]	Rozdz. 3.3.2
OS_2		[redacted]	
TTD_1	Modelowanie TTD / rozkład krzywych (krzywa TTD ograniczona przez PFS / [redacted])	Krzywa PFS / nie dotyczy	Rozdz. 3.3.3
TTD_2		Krzywa TTD ograniczona przez PFS / [redacted]	
TTD_3		Krzywa TTD ograniczona przez PFS / [redacted]	
EFF_Source	Źródło danych dla efektywności (dane łączne z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02)	Dane z badania TROPiCS-02	Rozdz. 3.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
U_1	Użyteczności (na podst. danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, zróżnicowane dla stanu PFS, niezróżnicowane dla stanu PD, dodatkowe spadki użyteczności związane z AE nieuwzględnione)	Na podst. danych łącznych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, zróżnicowane dla stanu PFS, niezróżnicowane dla stanu PD, dodatkowe spadki użyteczności związane z AE uwzględnione	Rozdz. 3.5.3
U_2		Na podst. publikacji Lloyd 2006, zróżnicowane dla stanu PFS, niezróżnicowane dla stanu PD, dodatkowe spadki użyteczności związane z AE uwzględnione	
U_3		Na podst. publikacji Hudgens 2016, zróżnicowane dla stanu PFS, niezróżnicowane dla stanu PD, dodatkowe spadki użyteczności związane z AE uwzględnione	
U_4		Na podst. badania TROPiCS-02, zróżnicowane dla stanu PFS, niezróżnicowane dla stanu PD, dodatkowe spadki użyteczności związane z AE nieuwzględnione	
RDI_1	RDI i DDA zgodnie z danymi łącznymi z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02	Założenie: RDI i DDA równe 100%	Rozdz. 3.6.2
C_CTH_1	Koszt CTH (średni na podstawie udziałów z badania ankietowego)	Najdroższy schemat	Rozdz. 3.7.2.2
C_CTH_2		Najtańszy schemat	
C_Sub_1	Koszt kolejnej linii leczenia (średni koszt CTH)	Najdroższy schemat stosowany w ramach CTH	Rozdz. 3.7.5
C_Sub_2		Najtańszy schemat stosowany w ramach CTH	
C_Add_1	Leki dodatkowe (nieuwzględnione)	Uwzględnione (wydatki NFZ)	Rozdz. 3.7.7
C_Add_2		Uwzględnione (wydatki NFZ i pacjenta)	

5.2. Wyniki analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz dla jednego scenariusza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 71.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszty całkowite [zł]	Koszty leku [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOR_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOR_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DISC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EFF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EFF_Source	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RDI_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_CTH_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_CTH_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Sub_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszty całkowite [zł]	Koszty leku [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
C_Sub_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Add_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Add_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3. Podsumowanie analizy wrażliwości

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz stron internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. B.1.1). Do przeprowadzenia walidacji konwergencji poszukiwano analiz charakteryzujących się zgodnością populacji oraz zastosowanych interwencji, w których raportowanymi punktami końcowymi były QALY bądź zyskane lata życia. Nie porównywano wielkości kosztów z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach.

W wyniku przeprowadzonego wyszukania zidentyfikowano 4 analizy – Shi 2023 [37], PBAC 2023 [38], HAS 2024 [39], CADTH 2024 [40] – oceniające opłacalność SAC (rozdz. B.2) w zaawansowanym HR+ HER2- BC.

Opis metodyki obliczeń w analizie Shi 2023 jest szczegółowy, jednak w publikacji nie przedstawiono informacji dotyczących długości horyzontu czasowego. Jednocześnie w analizie uwzględniono dane dotyczące efektywności ocenianych interwencji określone na podstawie badania TROPICS-02, a na wykresie przedstawiającym parametryzację krzywych KM z badania przedstawiono ekstrapolacje do około 500 tygodni. W związku z tym przyjęto, że raportowane w publikacji Shi 2023 wyniki zostały wyznaczone dla 10-letniego horyzontu analizy, a wyniki dostosowywanego modelu porównano z wynikami odnalezionej analizy dla takiej długości horyzontu po odpowiedniej modyfikacji ustawień, w

oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy w zakresie stopy dyskontowej i użyteczności stanów zdrowia.

Pozostałe trzy analizy (PBAC 2023, HAS 2024, CADTH 2024) zostały wykonane na potrzeby australijskiego, francuskiego i kanadyjskiego wniosku refundacyjnego. W analizie PBAC 2023 obliczenia w ramach podstawowego wariantu obliczeń zostały wykonane w 10-letnim horyzoncie czasowym z dyskontowaniem wynoszącym 5%. W analizie HAS 2024 obliczenia zostały wykonane w 8-letnim horyzoncie czasowym z dyskontowaniem wynoszącym 2,5%. Z kolei w analizie CADTH 2024 obliczenia zostały wykonane w 10-letnim horyzoncie czasowym z dyskontowaniem wynoszącym 1,5%. Wyniki dostosowywanego modelu porównano z wynikami ww. analiz, po odpowiedniej modyfikacji ustawień zgodnie z opisanymi powyżej założeniami tych analiz w zakresie horyzontu czasowego, stopy dyskontowej i użyteczności stanów zdrowia (tam gdzie było to możliwe).

Zestawienie porównywanych rezultatów przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 72.
Zestawienie wyników raportowanych w analizie Shi 2023 oraz wyników dostosowywanego modelu

Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Użyteczności stanów zdrowia	Kategoria wynikowa	Interwencja	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
10 lat	3,0%	PFS: 0,830 PD: 0,443	LY w zakresie PFS	SAC	0,737	[redacted]
				CTH	0,451	[redacted]
				SAC vs CTH	0,286	[redacted]
			LY całkowite	SAC	1,766	[redacted]
				CTH	1,482	[redacted]
				SAC vs CTH	0,284	[redacted]
			QALY w zakresie PFS	SAC	0,592	[redacted]
				CTH	0,368	[redacted]
				SAC vs CTH	0,224	[redacted]
			QALY całkowite	SAC	1,016	[redacted]
				CTH	0,799	[redacted]
				SAC vs CTH	0,217	[redacted]

Tabela 73.
Zestawienie wyników raportowanych w analizie PBAC 2023 oraz wyników dostosowywanego modelu

Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Użyteczności stanów zdrowia	Kategoria wynikowa	Interwencja	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
10 lat	5,0%	PFS – SAC: 0,746 PFS – TPC: 0,662 PD: 0,605	QALY w zakresie PFS	SAC	0,541	[redacted]
				TPC	0,316	[redacted]
				SAC vs TPC	0,225	[redacted]
			QALY w zakresie PD	SAC	0,617	[redacted]
				TPC	0,550	[redacted]
				SAC vs TPC	0,067	[redacted]
			QALY całkowite	SAC	1,158	[redacted]
				TPC	0,866	[redacted]
				SAC vs TPC	0,293	[redacted]

Tabela 74.
Zestawienie wyników raportowanych w analizie HAS 2024 oraz wyników dostosowywanego modelu

Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Użyteczności stanów zdrowia	Kategoria wynikowa	Interwencja	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
8 lat	2,5%	PFS: 0,7383 PD: 0,6867	LY w zakresie PFS	SAC	0,697	[redacted]
				CTH	0,498	[redacted]
				SAC vs CTH	0,199	[redacted]
			LY w zakresie PD	SAC	1,026	[redacted]
				CTH	0,922	[redacted]
				SAC vs CTH	0,104	[redacted]
			LY całkowite	SAC	1,723	[redacted]
				CTH	1,419	[redacted]
				SAC vs CTH	0,303	[redacted]
			QALY w zakresie PFS	SAC	0,515	[redacted]
				CTH	0,368	[redacted]
				SAC vs CTH	0,147	[redacted]
			QALY w zakresie PD	SAC	0,704	[redacted]
				CTH	0,633	[redacted]
				SAC vs CTH	0,071	[redacted]
			QALY całkowite	SAC	1,216	[redacted]
				CTH	0,999	[redacted]
				SAC vs CTH	0,217	[redacted]

Tabela 75.
Zestawienie wyników raportowanych w analizie CADTH 2024 oraz wyników dostosowywanego modelu

Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Użyteczności stanów zdrowia	Kategoria wynikowa	Interwencja	Wyniki odnalezionej analizy	Wyniki walidowanego modelu
10 lat	1,5%	Brak danych	LY w zakresie PFS	SAC	0,712	[redacted]
				CTH	0,522	[redacted]
				SAC vs CTH	0,190	[redacted]
			LY w zakresie PD	SAC	0,813	[redacted]
				CTH	0,764	[redacted]
				SAC vs CTH	0,048	[redacted]
			LY całkowite	SAC	1,525	[redacted]
				CTH	1,287	[redacted]
				SAC vs CTH	0,238	[redacted]
			QALY w zakresie PFS	SAC	0,584	[redacted]
				CTH	0,428	[redacted]
				SAC vs CTH	0,156	[redacted]
			QALY w zakresie PD	SAC	0,641	[redacted]
				CTH	0,603	[redacted]
				SAC vs CTH	0,038	[redacted]
			QALY całkowite	SAC	1,221	[redacted]
				CTH	1,029	[redacted]
				SAC vs CTH	0,193	[redacted]

Wyniki niniejszej analizy są zbieżne z wartościami raportowanymi w odnalezionych publikacjach – różnica między wynikami niniejszej analizy oraz odnalezionych analizy waha się od 0,017 do 0,146 w odniesieniu do ΔQALY całkowitego oraz od 0,102 do 0,195 w odniesieniu do ΔLY całkowitego. Należy jednak podkreślić, że wszystkie odnalezione analizy pochodzą z okresu, gdy niedostępne były wyniki badania EVER-132-02 i zostały przeprowadzone wyłącznie w oparciu o wyniki badania TROPiCS-02. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych uwzględniających dane z obu aktualnie dostępnych badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W toku prac nad analizą nie zidentyfikowano badań efektywności rzeczywistej SAC w analizowanym wskazaniu [2], które mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI ZDROWOTNE

[redacted]

[redacted]

WYNIKI EKONOMICZNE

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia SAC jest terapią droższa niż CTH, ale jednocześnie przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych. Uzyskane w analizie wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone w ramach jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu zmniejszenia kosztów

terapii SAC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [redacted]

Interpretując wyniki analizy warto mieć na uwadze, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii standardowej u chorych z populacji docelowej w większości należą do terapii o niskim koszcie stosowania oraz charakteryzują się niezadowalającą skutecznością terapeutyczną. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Trodelvy we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na stosowanie tego nowoczesnego i skutecznego leczenia u pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi w Polsce na zaawansowanym etapie choroby, u których obecnie leczenie jest ograniczone do chemioterapii.

8. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania TROPiCS-02. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Udziały schematów stosowanych w ramach CTH (ramię komparatora) ustalono w oparciu o dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego.
- Zgodnie z metodyka analizy klinicznej [2] skuteczność porównywanych schematów, użyteczności stanów zdrowia, względną intensywność dawki oraz dostosowanie dawki związane z opóźnieniem podania leku określono w oparciu o łączne dane z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 - ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy. Wszystkie z wymienionych parametrów testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia. W związku z tym przyjęto, że stosowana będzie CTH, zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów.
- W obliczeniach koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja choroby. W praktyce klinicznej kolejna linia leczenia może rozpoczynać się przed wystąpieniem progresji choroby, np. gdy wcześniejsze leczenie zostanie przerwane z innych powodów.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodelvy) w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania w populacji pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z uwzględnieniem modelu globalnego otrzymanego od Zamawiającego, który pod względem struktury nie odbiega od standardowo wykorzystywanych modeli ekonomicznych służących do porównywania technologii medycznych stosowanych u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, tablic trwania życia oraz użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii na jakimkolwiek etapie choroby oraz otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. W związku z tym średni wiek, odsetek kobiet, średnią masę oraz powierzchnię ciała określono na podstawie badania klinicznego TROPiCS-2, pomijając dane z badania EVER-132-02, w którym wartości ww. parametrów nie odpowiadają warunkom polskim z uwagi na fakt, że badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej ([redacted]). Należy mieć na uwadze, że dwa parametry charakterystyki początkowej, tj. wiek oraz odsetek kobiet nie wpływają na końcowe wyniki analizy lub ich wpływ jest znikomy. Zgodnie ze strukturą obliczeń modelu globalnego parametry te służą do określenia bazowego ryzyka zgonu w populacji ogólnej, zaś w obliczeniach przyjmuje się, że ryzyko zgonu w danym cyklu w populacji docelowej nie może być niższe, niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej. Z kolei ryzyko zgonu w populacji docelowej analizy (na podstawie krzywych OS) jest wyższe niż w populacji ogólnej. Jednocześnie istotnymi parametrami dla wyników niniejszej analizy są masa oraz powierzchnia ciała, które wpływają na dawkowanie oraz koszty terapii porównywanych interwencji. W związku z tym podjęto próbę walidacji danych uwzględnionych w obliczeniach. W tym celu analizy ekonomiczne opublikowane na stronie AOTMiT we wskazaniu raka piersi przeanalizowano pod kątem wartości parametrów charakterystyki początkowej pacjentów. W większości odnalezionych analiz dane te zostały utajnione. Wyjątek stanowią ekonomiczne załączone do wniosków refundacyjnych dla preparatu Verzenios (abemacyklib) w ramach dwóch zleceń 192/2019 [41] oraz 193/2019 [42]. Obie analizy dotyczyły populacji z miejscowo zaawansowanym lub

przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, zaś średnia masa ciała dla tych populacji uwzględniona w obliczeniach wynosiła odpowiednio 66,70 kg oraz 67,99 kg na podstawie badań klinicznych MONARCH 2 oraz MONARCH 3. Z kolei w analizach ekonomicznych dla preparatu Phesgo (pertuzumab/trastuzumab FDC) dotyczących zleceń 142/2021 [43] oraz 68/2023 [44] przeprowadzono wyszukiwanie publikacji zawierających dane dotyczące masy ciała kobiet z rakiem piersi w Polsce. Zidentyfikowano 9 publikacji, w których średnia masa ciała pacjentek wynosiła od 64,51 kg do 72,95 kg. Należy zauważyć, że dane te dotyczą populacji chorych na raka piersi niezależnie od podtypu, etapu zaawansowania choroby oraz zastosowanego leczenia. Średnia masa ciała uwzględniona w obliczeniach niniejszej analizy jest wyższa od wartości przyjętych w analizach dla preparatu Verzenios oraz mieści się w zakresie określonym na podstawie polskich danych. Tym samym wydaje się, że wartość tego parametru w niniejszej analizie jest odpowiednia i w wystarczającym stopniu przybliża średnią masę ciała polskich chorych spełniających kryteria do leczenia SAC w ramach wnioskowanego wskazania.

Głównym czynnikiem wpływającym na wyniki analizy jest podejście do modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, które w wykorzystanym modelu oparto na danych z badań TROPiCS-2 oraz EVER-132-02, zgodnie z metodyką analizy klinicznej [2]. Do ekstrapolacji krzywych KM wyznaczonych na podstawie skumulowanych danych z ww. badań, zastosowano standardowe podejście polegające na dopasowaniu krzywych parametrycznych, a następnie wyborze krzywej cechującej się jak najlepszą jakością dopasowania mierzoną parametrami statystycznymi oraz ocenie wiarygodności klinicznej. [redacted] W przeprowadzonej analizie przeżycia uwzględniono wiele opcji modelowania służących do ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania klinicznego. Szeroka analiza wrażliwości pozwoliła na zniwelowanie niepewności ekstrapolacji danych. Postępowanie takie pozwoliło na uzyskanie wiarygodnych wyników modelowania w dożywotnim horyzoncie analizy.

Z uwagi na brak odnalezionych danych dotyczących jakości życia pacjentów chorych na raka piersi w Polsce, użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie określono na podstawie danych z badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, opisujących stany zdrowia odpowiadające dokładnie stanom uwzględnionym w modelu we wnioskowanej populacji. Wartości użyteczności wyznaczone na podstawie badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 uwzględniające wpływ występowania zdarzeń niepożądanych wynoszą [redacted]. Zgodnie z publikacją Golicki 2021 [45] średnie użyteczności stanu zdrowia wśród polskich kobiet z populacji ogólnej wynoszą 0,908, 0,845 oraz 0,749 odpowiednio dla kobiet w wieku 55-64, 65-74 oraz ≥75 lat. Tym samym wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone na podstawie badań TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, choć relatywnie

wysokie w porównaniu z wartościami raportowanymi w pozostałych źródłach danych, nie wykraczają poza polskie normy użyteczności, biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej i oraz długość horyzontu czasowego w analizie podstawowej. Należy także zauważyć, że publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonych przeszukań zostały opublikowane w większości przed 10 latami – można przypuszczać, że możliwości i standardy opieki nad chorymi z rakiem piersi mające wpływ na jakość życia pacjentów uległy zmianie na przestrzeni lat.

Kolejną kwestią wymagającą komentarza są udziały schematów CTH stosowanych aktualnie w polskiej praktyce klinicznej, które w analizie zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego, którego szczegóły przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Jak każde badanie ankietowe, związane jest ono m.in. z ryzykiem uzyskania wyników, które nie będą odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w skali kraju. Zgodnie w wynikami przeprowadzonej ankiety, aktualnie najczęściej stosowana w populacji docelowej w Polsce jest kapecytabina [redacted]. Najrzadziej stosowany schemat obejmuje niepegylowaną doksorubicynę liposomalną – [redacted]. Tygodniowe koszty terapii (obejmujące koszty leków oraz ich podania) z zastosowaniem ww. schematów są istotnie zróżnicowane i wynoszą od 39 zł w przypadku kapecytabiny do 1234 zł w przypadku schematu z niepegylowaną doksorubicyną liposomalną (Tabela 45). Koszt CTH w ramieniu komparatora jest jednym z czynników mającym wpływ na niepewność końcowych wyników analizy. [redacted] Należy mieć więc na uwadze, że indywidualny dobór schematów CTH stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej oraz szeroki zakres kosztów tych schematów, może implikować istotne różnice w kosztach terapii poszczególnych pacjentów.

W niniejszej analizie zakłada się, że średnia skuteczność CTH jest taka jak w badaniach klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-02, pomimo tego, że schematy leczenia stosowane w ramieniu CTH w badanach nie pokrywają w całości listy schematów stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że większość aktualnie stosowanych terapii, tj. kapecytabina, winorelbina i gemcytabina, [redacted], pokrywa się z ramieniem kontrolnym badań TROPiCS 02 oraz EVER 132-02 [1]. W kontekście skuteczności schematów CTH należy zaznaczyć, że ze względu na metodę określenia efektywności w obliczeniach, uwzględnienie innych schematów leczenia w ramach CTH wpływa na koszty w ramieniu komparatora pozostając jednocześnie bez wpływu na wyniki w zakresie efektywności.

Wyniki przeprowadzonej analizy w formie analizy kosztów-użyteczności oraz dodatkowo kosztów-efektywności wskazały, że wartości współczynników ICUR oraz ICER znajdują się powyżej wartości obowiązującego progu opłacalności. Jednakże interpretując wyniki analizy warto mieć na uwadze, że aktualnie finansowane schematy chemioterapii standardowej u chorych z populacji docelowej w

większości należą do terapii o niskim koszcie stosowania oraz charakteryzują się niezadowalającą skutecznością terapeutyczną. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Trodelvy we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na stosowanie tego nowoczesnego i skutecznego leczenia u pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi w Polsce na zaawansowanym etapie choroby, u których obecnie leczenie jest ograniczone do chemioterapii.

10. Bibliografia

1. [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®) w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi. HTA Consuling.
2. [redacted] Analiza kliniczna. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy®) w terapii zaawansowanego, HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi. HTA Consuling.
3. Charakterystyka produktu leczniczego - Trodelvy (sacytuzumab gowitekan). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pl.pdf.
4. AOTMiT (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
5. 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/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf.
6. *Cost-effectiveness Model of Trodelvy® (Sacituzumab Govitecan) in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer*.
7. Evidera. (2023) Cost-effectiveness Analysis of Sacituzumab Govitecan (TRODELVY®) in Adults with Unresectable Locally Advanced or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. Final Global Technical Report.
8. 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.
9. GUS (2024). Trwanie życia w 2023 roku. Dostęp: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html.
10. Gilead. EVER-132-002. Primary Clinical Study Report [dane poufne].
11. Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. (1996) A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 9 Suppl 2:8–22.
12. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
13. Launois R, Reboul-Marty JM, Henry B, Bonneterre J. (1997) A cost/utility analysis of second line chemotherapy in metastatic breast cancer. *PharmacoEconomics* 11(5):495–497.
14. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
15. Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2014) Comparison of Methods to Estimate Health State Utilities in Metastatic Breast Cancer (MBC). *Value Health* 17(7):A557.
16. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. (2016) Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value In Health* 19(3):A157.
17. Lambert-Obry V, Gouault Laliberté A, Castonguay A, Zanotti G, Banerjee R, Mates M, Lemieux J, Chabot P, Prady C, Couture F, Lachaine J. (2016) A Real-World Outcome Research Study On Quality of Life, Work Productivity And Healthcare Resource Utilization In Metastatic Breast Cancer For Patients And Caregivers. *Value in Health* 19(7):A616.
18. Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K, Yelle L, Lachaine J. (2016) A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *J Med Econ* 19(6):619–629.
19. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, i in. (2022) Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(29):3365–3376.
20. Analiza ekonomiczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/AW/288_aw_ot_4331_67_kisqali_ae_2020.01.17.pdf .

21. Analiza ekonomiczna. Alpelisyb (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AW/130_AW_OT_4231.44.2021_Piqray_AE.pdf.
22. Analiza ekonomiczna. Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/099/AW/99_AW_OT.4231.52.2022_Enhertu_AE.pdf.
23. Analiza ekonomiczna. Tukysa® (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/135/AW/135_AW_OT.4231.70.2022_Tukysa_AE.pdf.
24. Jassem J, Krzakowski M (red.). (2020) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_05_Rak%20piersi_20201014.pdf.
25. Charakterystyka produktu leczniczego - Myocet liposomal (doksorubicyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_pl.pdf.
26. Schwartzberg LS, Wang G, Somer BG, Blakely LJ, Wheeler BM, Walker MS, Stepanski EJ, Houts AC. (2014) Phase II trial of fulvestrant with metronomic capecitabine for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 14(1):13–19.
27. IkarPro. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/ (17.9.2024).
28. Komunikat DGL z dnia 29.10.2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2024 r. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8694.html.
29. 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.
30. Informator o umowach NFZ. Dostęp: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search.
31. Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102024dgl,7750.html.
32. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 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/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ.
33. Statystyki NFZ. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl/.
34. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542024dsoz,7775.html.
35. Charakterystyka produktu leczniczego - Accofil (filgrastym). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pl.pdf.
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r.
37. Shi D, Li Y, Liang X, Chen L. (2023) Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Front Oncol* 13:1162360.
38. SACITUZUMAB GOVITECAN, Powder for injection 180 mg, Trodelvy®, Gilead Sciences PTY LIMITED. Public Summary Document - July 2023 PBAC Meeting. PBAC 2023 Dostęp: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/Sacituzumab-govitecan-PSD-July-2023.
39. (2024) HAS | TRODELVY (sacituzumab govitecan) Cancer du sein (RH+/HER2-) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/trodelvy_30042024_avis_economique.pdf.
40. (2024) CADTH Reimbursement Review Sacituzumab Govitecan (Trodelvy). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0323-Trodelvy%20HR%2B.pdf.
41. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Zlecenie 192/2019. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6258-192-2019-zlc (10.10.2024).
42. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Zlecenie 193/2019. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6260-193-2019-zlc (10.10.2024).

43. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Zlecenie 142/2021. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7535-142-2021-zlc (14.10.2024).
44. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Zlecenie 68/2023. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc (14.10.2024).
45. 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.
46. Pubmed | Advanced Search. Dostęp: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/.
47. Cochrane Library | Search Manager. Dostęp: https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager.
48. ISPOR Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search.
49. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/.
50. NICE | Guidance | Project information | Sacituzumab govitecan for treating hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer after 2 or more therapies [ID4033]. NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10919.
51. CADTH | Canada's Drug and Health Technology Agency. Dostęp: https://www.cadth.ca/.
52. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents by Product. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product.
53. Haute Autorité de Santé. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home.
54. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

SPIS WYKRESÓW

SPIS RYSUNKÓW

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 76.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3 oraz 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (…)	Rozdz. B.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (…)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
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;	
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	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (…)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (…)	Rozdz. 2 oraz 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (…)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (…)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (…) oszacowania i kalkulacje (…) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4 oraz 5.2
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Okoliczności nie zachodzą. W badaniach klinicznych TROPiCS-02 oraz EVER-132-02 wykazano wyższość interwencji ocenianej względem komparatora.
	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. B.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdz. 5.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności		
3. oszacowania (…) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (…) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 5.2 oraz A.1.3
§ 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		
§ 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. B.1

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

Aneks A.

A.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Wyniki ekonomiczne

[redacted]

Tabela 77.
Wyniki analizy kosztów bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SAC	CTH	Różnica
Koszty całkowite, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Monitorowanie stanu zdrowia PFS po przerwaniu leczenia, monitorowanie terapii kolejnej linii (po progresji choroby) oraz koszty opieki paliatywnej

Współczynnik ICUR określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SAC zamiast CTH wynosi 643 882 zł.

Współczynnik ICER określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania SAC zamiast CTH wynosi 519 044 zł.

Tabela 78.
Współczynniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SAC vs CTH
ICUR	643 882 zł
ICER	519 044 zł

[redacted]

[redacted]

Tabela 79.
Ceny progowe

Kategoria	Cena zbytu netto za opak. Trodelvy 200 mg
Cena progowa / ICUR	[redacted]
Cena progowa / ICER	[redacted]

A.1.2. Analiza probabilistyczna

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

A.1.2.1 WYNIKI ZE WZGLĘDU NA QALY

[redacted]

[redacted]

Wykres 16.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS

[redacted]

[redacted]

Wykres 17.
Krzywe opłacalności dla QALY bez uwzględnienia RSS

[redacted]

A.1.2.2 WYNIKI ZE WZGLĘDU NA LY

[redacted]

[redacted]

Wykres 18.
Płaszczyzna opłacalności dla LY bez uwzględnienia RSS

[redacted]

[redacted]

Wykres 19.
Krzywe opłacalności dla LY bez uwzględnienia RSS

[redacted]

A.1.3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego oraz dla jednego scenariusza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 80.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszty całkowite [zł]	Koszty leku [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
Podst.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOR_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HOR_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DISC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EFF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTD_3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EFF_Source	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U_4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RDI_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_CTH_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_CTH_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Sub_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Sub_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	SAC				CTH			Wyniki inkrementalne					Cena progowa [zł]	
	Koszty całkowite [zł]	Koszty leku [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	ICER [zł]	na podst. ICUR	na podst. ICER
C_Add_1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C_Add_2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Aneks B.

B.1. Strategie wyszukiwania

B.1.1. 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 [46]),
- Cochrane [47],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [48],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [49],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [50],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [51],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [52],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [53],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [54].

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 81.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analiza ekonomiczna; • Interwencja – sacituzumab govitecan; • Komparator – CTH; • Jednostka chorobowa – zaawansowany 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 82.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w PubMed oraz Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#3	#1 AND #2	20	9
#2	Trodelvy OR sacituzumab govitecan	421	158
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 945 656	223 799
Data przeszukania: 12.09.2024			

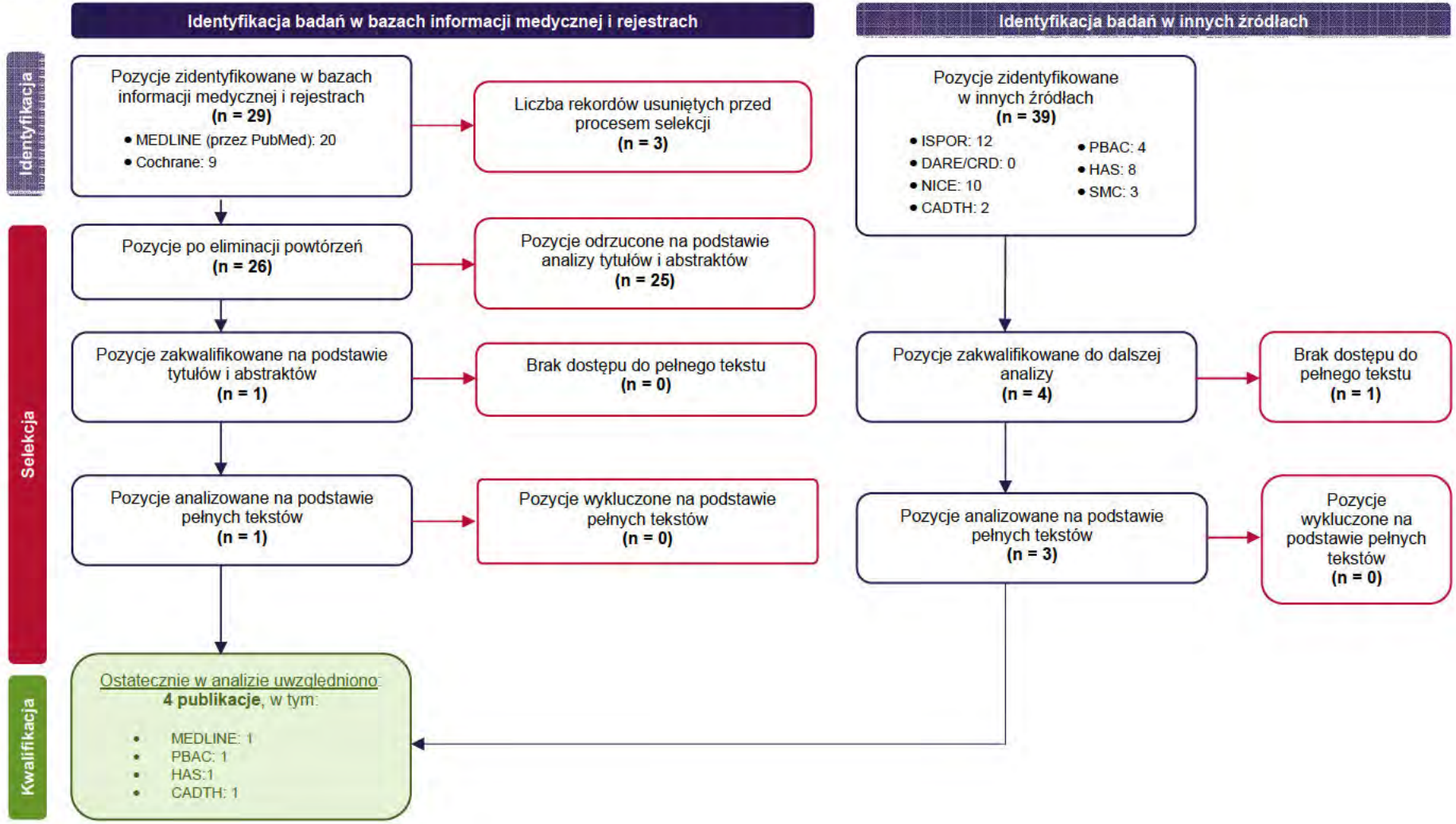
Tabela 83.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
ISPOR	Keyword: *sacituzumab govitecan*	12	0
DARE/CRD	Any field: *sacituzumab govitecan*	0	0
NICE	Keyword: *sacituzumab govitecan*	10	1*
CADTH	Keyword: *sacituzumab govitecan* Result type: *Reports*	2	1
PBAC	Keyword: *sacituzumab govitecan*	4	1
HAS	Keyword: *sacituzumab govitecan* Type: *English content*	8	1
SMC	Keyword: *sacituzumab govitecan*	3	0
	Łącznie	**39**	**4**
Data przeszukania: 12.09.2024			

* Wniosek we wskazaniu zawansowanego lub przerzutowego HR+HER2- raka piersi jest w trakcie procedowania, na dzień wykonania przeszukania brak jest opublikowanych dokumentów [50]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono 20 pozycji w PubMed oraz 9 pozycji w bazie Cochrane. Dodatkowe przeszukanie stron agencji HTA i pozostałych baz pozwoliło zidentyfikować 39 pozycji. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 4 publikacje. Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym diagramie.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



B.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia z zaawansowanym rakiem piersi przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym Medline). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 12.09.2024 roku. Zastosowana strategia wyszukiwania oraz liczba trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#3 AND #4	274
#4	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	51 510
#3	#1 AND #2	131 899
#2	metastatic OR secondary OR inoperable OR unresectable OR advanced OR "stage 4" OR "stage IV" OR "stage 3" OR "stage III" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC"	3 077 558
#1	"breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumors" OR "breast tumour" OR "breast tumours" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "breast carcinoma" OR "breast malignancy" OR "mammary carcinoma" OR "mammary carcinomas" OR "mammary neoplasm" OR "mammary neoplasms"	498 601
Data przeszukania: 12.09.2024		

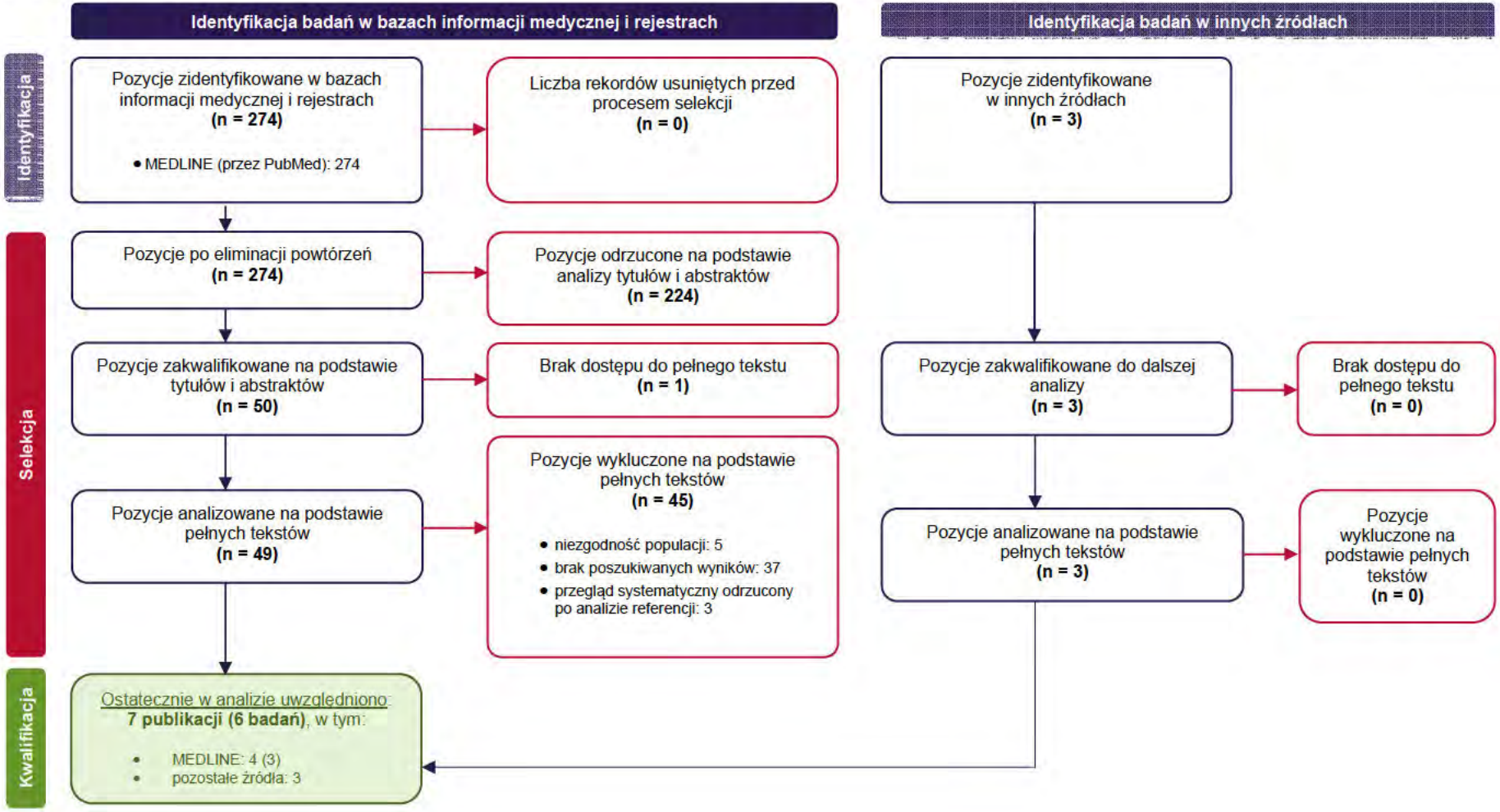
W wyniku systematycznego przeszukania bazy informacji medycznych odnaleziono 274 publikacje. Ich selekcję przeprowadzono wykorzystując kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono poniżej (Tabela 85). Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 224 publikacji, a 50 pozycji włączono do analizy na podstawie pełnych tekstów. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 45 publikacji. Dodatkowo w ramach prac nad analizą przeszukano bazę AOTMiT, w której poszukiwano analiz ekonomicznych dla nowotworu piersi. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dodatkowe 3 badania.

Tabela 85.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Populacja z zaawansowanym rakiem piersi; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, *standard gamble* lub *time trade-off*; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię.	• Populacja zawężona do podtypu raka piersi innego niż HR+/HER2-; • Badana populacja <20 pacjentów; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Na poniższym rysunku przedstawiono sposób selekcji odnalezionych publikacji dotyczących użyteczności.

3Rysunek 3.
Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 86.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy

Publikacja	Badana grupa	Kraj	Metody pomiaru	Cel badania
Brown 2001 [12], Hutton 1996 [11]	Pielęgniarki	USA, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi.
Launois 1997 [13]	Pielęgniarki	Francja	SG	Ocena ekonomiczna docetakselu, paklitakselu oraz winorelbiny w II linii leczenia przerzutowego raka piersi.
Lloyd 2006 [14]	100 osób	Anglia, Walia	SG	Ocena preferencji społecznych dla różnych stanów zdrowia w MBC oraz 6 najczęściej występujących toksyczności. Stany zdrowia wyróżnione przez badaczy w oparciu o przegląd literatury oraz wywiadów z ekspertami w zakresie uwzględnionego problemu.
Hudgens 2014 [15]	1102 pacjentów	Badanie wieloośrodkowe	EORTC QLQ-C30	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
Hudgens 2016 [16]	788 pacjentów	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	EQ-5D	Ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i porównanie ich z opublikowanymi wcześniej wartościami.
Lambert-Obry 2016 [17]	144 pacjentów oraz 56 opiekunów	Kanada	EQ-5D-5L	Ocena pomiaru wartości użyteczności, utraty wydajności oraz zasobów opieki zdrowotnej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi oraz ich opiekunów.

B.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 87.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Porównywane interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki			Stopa dyskontowa
						Kategoria wyników	SAC	Komparator	
Shi 2023 [37]	Pacjenci z miejscowo nawracającym, przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2- opornym na leczenie hormonalne i chemioterapię	SAC vs CTH	PSM, CUA	bd, 1 tydzień	USA, instytucji prywatnej i/lub publicznej finansującej świadczenia zdrowotne*	LY	PFS: 0,737 Łącznie: 1,766	PFS: 0,451 Łącznie: 1,482	3%
						QALY	PFS: 0,592 Łącznie: 1,016	PFS: 0,368 Łącznie: 0,799	
PBAC 2023 [38]	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie systemowe, z których jedna mogła mieć charakter (neo-)adiuwantowy	SAC vs TPC**	PSM, CUA	10 lat, 1 tydzień	Australia, bd	QALY	PFS: 0,541 PD: 0,617 Łącznie: 1,158	PFS: 0,316 PD: 0,550 Łącznie: 0,866	5%
HAS 2024 [39]	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną oraz co najmniej dwie terapie systemowe w zaawansowanym stadium choroby	SAC vs CTH	PSM, CUA	8 lat, 1 tydzień	Francja, systemu opieki zdrowotnej	LY	PFS: 0,697 PD: 1,026 Łącznie: 1,723	PFS: 0,498 PD: 0,922 Łącznie: 1,419	2,5%
						QALY	PFS: 0,515 PD: 0,704 AE***: -0,003 Łącznie: 1,216	PFS: 0,368 PD: 0,633 AE***: -0,001 Łącznie: 0,999	
CADTH 2024 [40]	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną oraz co najmniej dwie terapie systemowe w zaawansowanym stadium choroby	SAC vs CTH	PSM, CUA	10 lat, bd	Kanada, płatnika publicznego	LY****	PFS: 0,712 PD: 0,813 Łącznie: 1,525	PFS: 0,522 PD: 0,764 Łącznie: 1,287	1,5%
						QALY****	PFS: 0,584 PD: 0,641 AE***: -0,004 Łącznie: 1,221	PFS: 0,428 PD: 0,603 AE***: -0,003 Łącznie: 1,029	

* ang. *third-party payer;* ** TPC – leczenie wybrane przez lekarza *(ang. treatment of physician choice)* składające się eribuliny, kapecytabiny, gemcytabiny lub winorelbiny; *** Utrata użyteczności związana z AE; **** Wyniki opracowane w ramach analizy CADTH

B.3. Dane z badania TROPiCS-02

B.3.1. Efektywność interwencji na podstawie badania TROPiCS-02

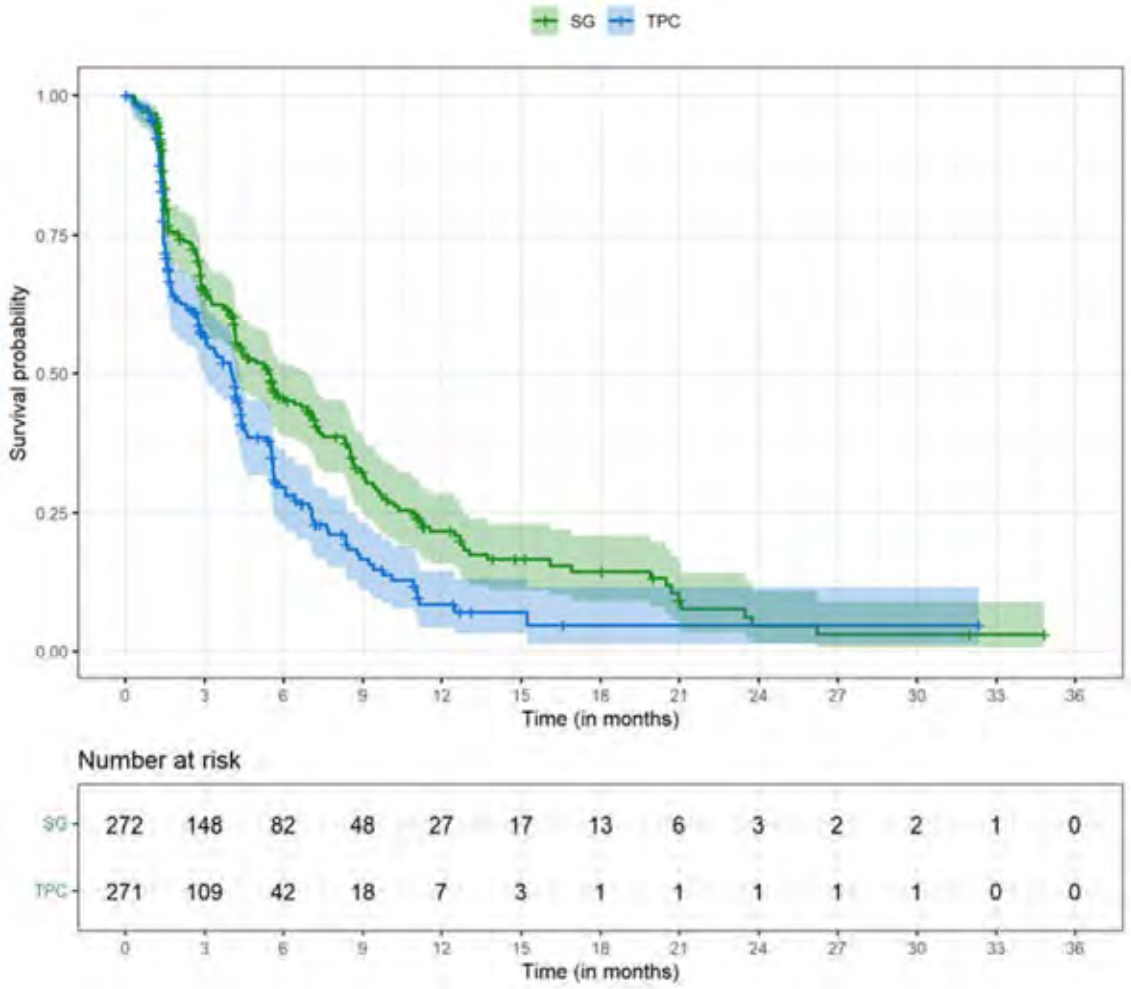
W rozdziałach poniżej zaprezentowano założenia uwzględnione w scenariuszu, w którym efekty zdrowotne określono na podstawie tylko danych z badania TROPiCS-02. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzonej parametryzacji dostępny jest w raporcie technicznym będącym załącznikiem do oryginalnego modelu [7].

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

B.3.1.1 PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

W ramach pierwotnego modelu globalnego przeprowadzono analizę statystyczną krzywych KM dla PFS z badania TROPiCS-02 dla SAC i CTH, przedstawionych na wykresie poniżej. Ponieważ wykresy diagnostyczne wskazywały na spełnienie założeń AFT (ang. *accelerate failure time*) i PH (ang. *proportional hazard*), parametryzację krzywych przeprowadzono w oparciu o rozkład dopasowany wspólnie do obu ramion badania, tj. z wykorzystaniem tych samych parametrów rozkładu wyznaczonych na podstawie łącznych danych dla SAC i CTH.

Wykres 20.
Krzywe KM dla PFS z badania TROPiCS-02



SG – *sacituzumab govitecan*, TPC – *treatment of physician's choice (BCS)*

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla PFS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne. Na podstawie wizualnej oceny wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych stwierdzono, że wszystkie rozkłady pasują dość dobrze do obserwowanych danych zarówno dla SAC, jak i CTH.

Wykres 21.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe PFS dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 22.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe PFS dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

Tabela 88.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych PFS – badanie TROPiCS-02

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Tabela 89.
Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych dla badania TROPiCS-02 – SAC

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 90.
Obliczone PFS na podstawie parametrycznych krzywych dla badania TROPiCS-02 – CTH

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 91.
Metodyka ekstrapolacji krzywych PFS w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

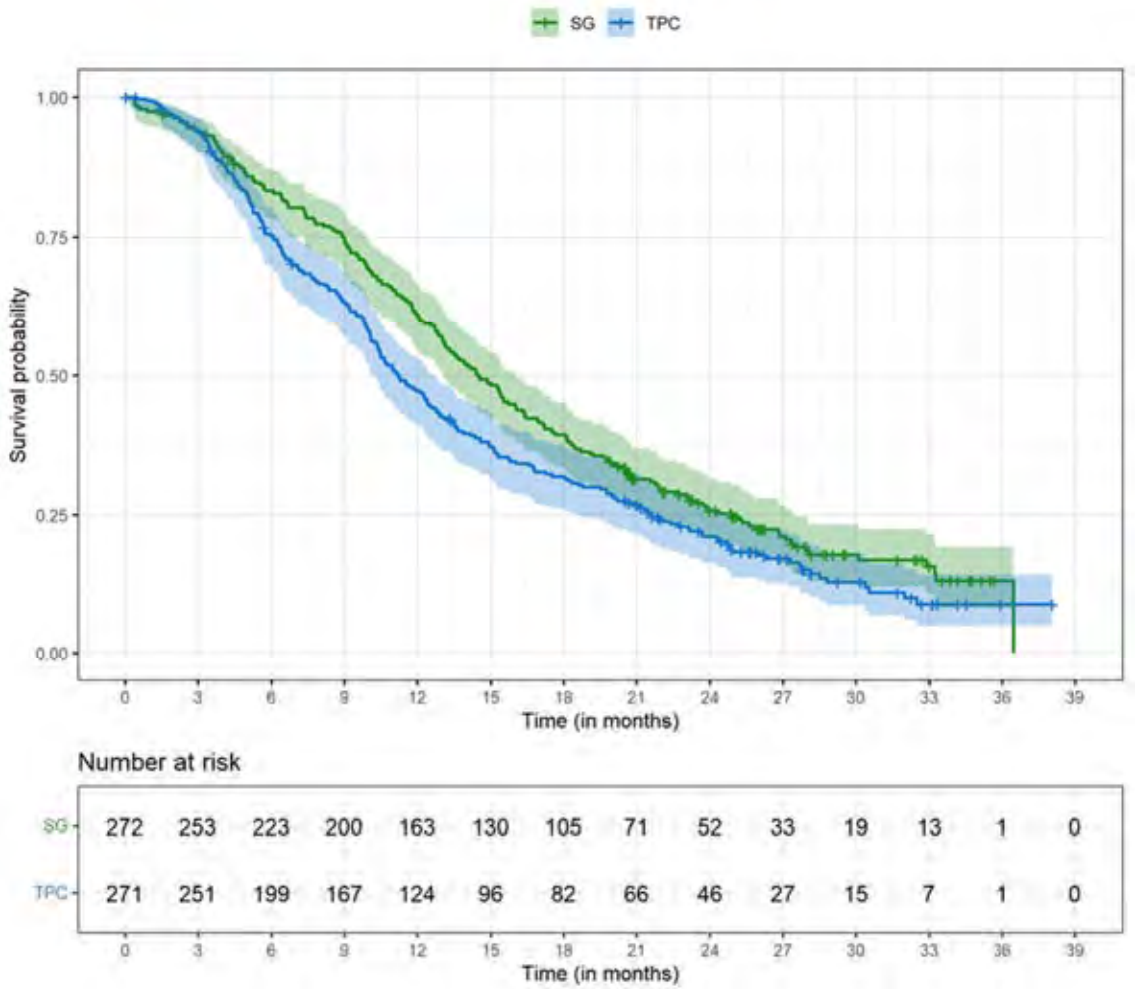
Wykres 23.
Krzywe PFS dla SAC oraz CTH w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]

B.3.1.2 PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Wykresy diagnostyczne i analiza statystyczna dla krzywych OS przedstawionych na poniższym wykresie przeprowadzona przez autorów pierwotnego modelu globalnego wskazywała na nieznaczne naruszenie założeń PH przy jednoczesnym spełnieniu założeń AFT. W związku z tym dopasowanie krzywych parametrycznych przeprowadzono wspólnie dla obu ramion w badaniu TROPiCS-02.

Wykres 24.
Krzywe KM dla OS z badania TROPiCS-02



SG – *sacituzumab govitecan*, TPC – *treatment of physician's choice*

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla OS dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Wykres 25.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe OS dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 26.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe OS dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

Tabela 92.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych OS – badanie TROPiCS-02

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Rozkłady wymagające spełnienia założeń PH – wykluczone z analizy jako nieprawidłowe

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

Tabela 93.
OS obliczone na podstawie parametrycznych krzywych dla badania TROPiCS-02 – SAC

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 94.
OS obliczone na podstawie parametrycznych krzywych dla badania TROPiCS-02 - CTH

Rozkład	Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 95.
Metodyka ekstrapolacji krzywych OS w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

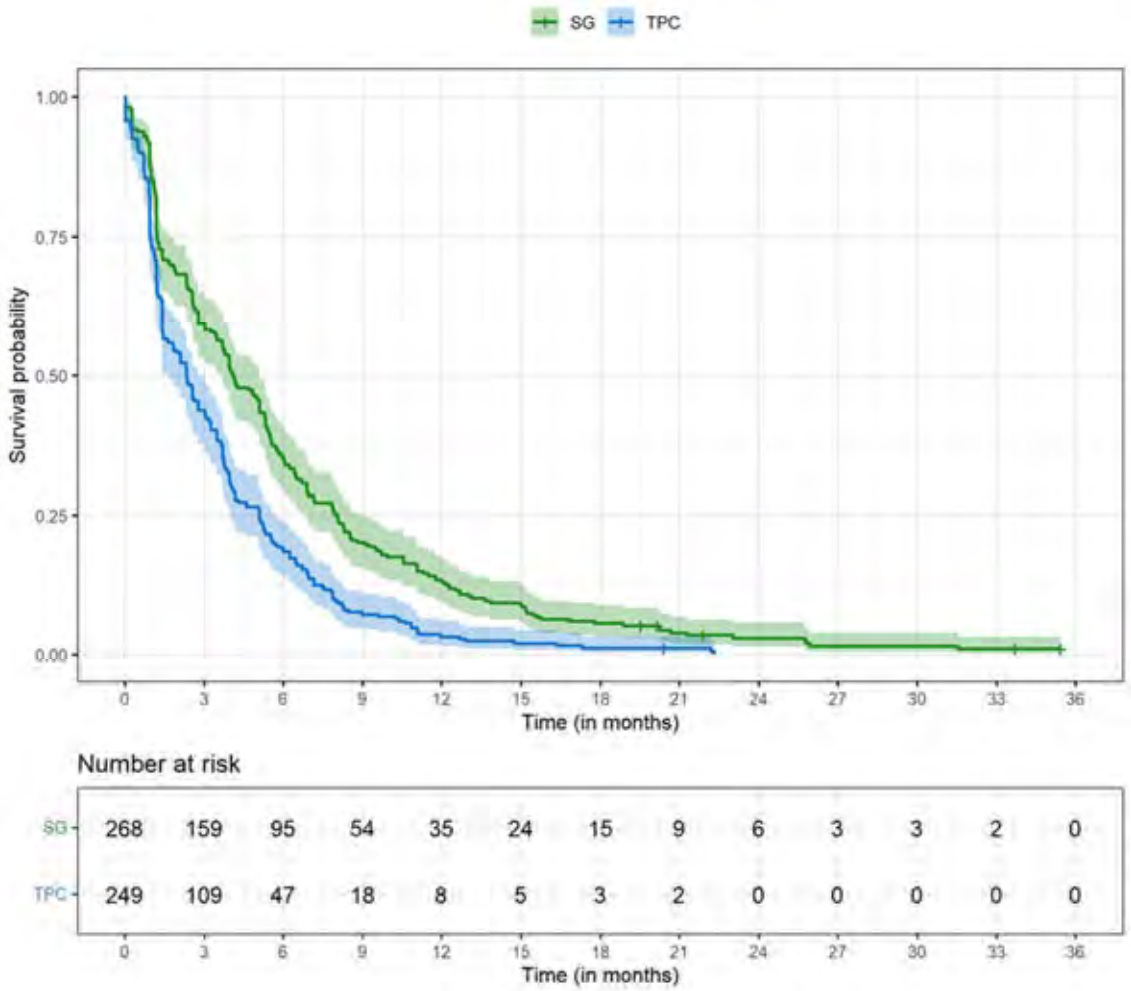
Wykres 27.
Krzywe OS dla SAC oraz CTH w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]

B.3.1.3 CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

Na podstawie krzywych KM przedstawionych na poniższym wykresie można stwierdzić, że odpowiednio 263 (98,1%) i 248 (99,6%) pacjentów przerwało leczenie w ramieniu SAC i CTH. Wskazuje to na dojrzałość danych TTD w badaniu TROPICS-02. Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów modelu globalnego dowodziła spełnienie założeń AFT i PH w związku z tym parametryzację krzywych przeprowadzono w oparciu o rozkład dopasowany wspólnie do obu ramion badania.

Wykres 28.
Krzywe KM dla TTD z badania TROPiCS-02



SG – *sacituzumab govitecan*, TPC – *treatment of physician's choice*

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla TTD dla SAC i CTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Wykres 29.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe TTD dla SAC rozważane w modelu

[redacted]

Wykres 30.
Krzywa KM z badania TROPiCS-02 oraz dopasowane parametryczne krzywe TTD dla CTH rozważane w modelu

[redacted]

Statystyki zgodności dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich rozkładów dopasowanych wspólnie dla obu ramion z badania przedstawia poniższa tabela. [redacted]

Tabela 96.
Statystki zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych TTD – badanie TROPiCS-02

Rozkład	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 97.
Metodyka ekstrapolacji krzywych TTD w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wykres 31.
Krzywe TTD dla SAC oraz CTH w scenariuszu uwzględniającym wyłącznie dane z badania TROPiCS-02

[redacted]

B.3.2. Użyteczności stanów zdrowia z badania TROPICS-02

W badaniu klinicznym TROPiCS-02 użyteczności określono m.in. na podstawie analizy danych zebranych z wypełnionych przez pacjentów kwestionariuszy EQ-5D-5L. Zgodnie z protokołem badania wypełnienie kwestionariusza zostało zaplanowane na początku badania (w ciągu pierwszych 3 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania), począwszy od cyklu 2. pierwszego dnia każdego cyklu (co 3 tygodnie w przypadku schematów CTH podawanych co tydzień) oraz podczas ostatniej wizyty w ramach badania (przed poinformowaniem pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu). Analizą objęto dane od pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz na początku badania oraz u których dostępna była co najmniej jedna obserwacja w późniejszym terminie.

Na podstawie danych z kwestionariuszy, przy uwzględnieniu kanadyjskich norm użyteczności obliczono wartości użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia jak w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki obliczeń i wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych z badania TROPiCS-02 znajduje się w dokumencie będącym załącznikiem do pierwotnego modelu oryginalnego [7]. Autorzy pierwotnego modelu oryginalnego przyjęli w analizie podstawowej różne wartości użyteczności dla stanu zdrowia PFS w zależności od stosowanego leczenia oraz niezróżnicowaną między terapiami wartość użyteczności dla stanu PD – takie same założenia przyjęto w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3.5).

Tabela 98.
Wartości użyteczności z badania TROPiCS-02

Wariant		PFS		PD	
		SAC	CTH	SAC	CTH
Użyteczności z uwzględnieniem	Niezróżnicowane	[redacted]		[redacted]	
	Zróżnicowane w PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

	Wariant	PFS		PD	
		SAC	CTH	SAC	CTH
spadków związanych z AE, średnia (SE)	Zróżnicowane w PFS i PD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczności bez uwzględnienia spadków związanych z AE, średnia (SE)	Niezróżnicowane	[redacted]		[redacted]	
	Zróżnicowane w PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Zróżnicowane w PFS i PD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)