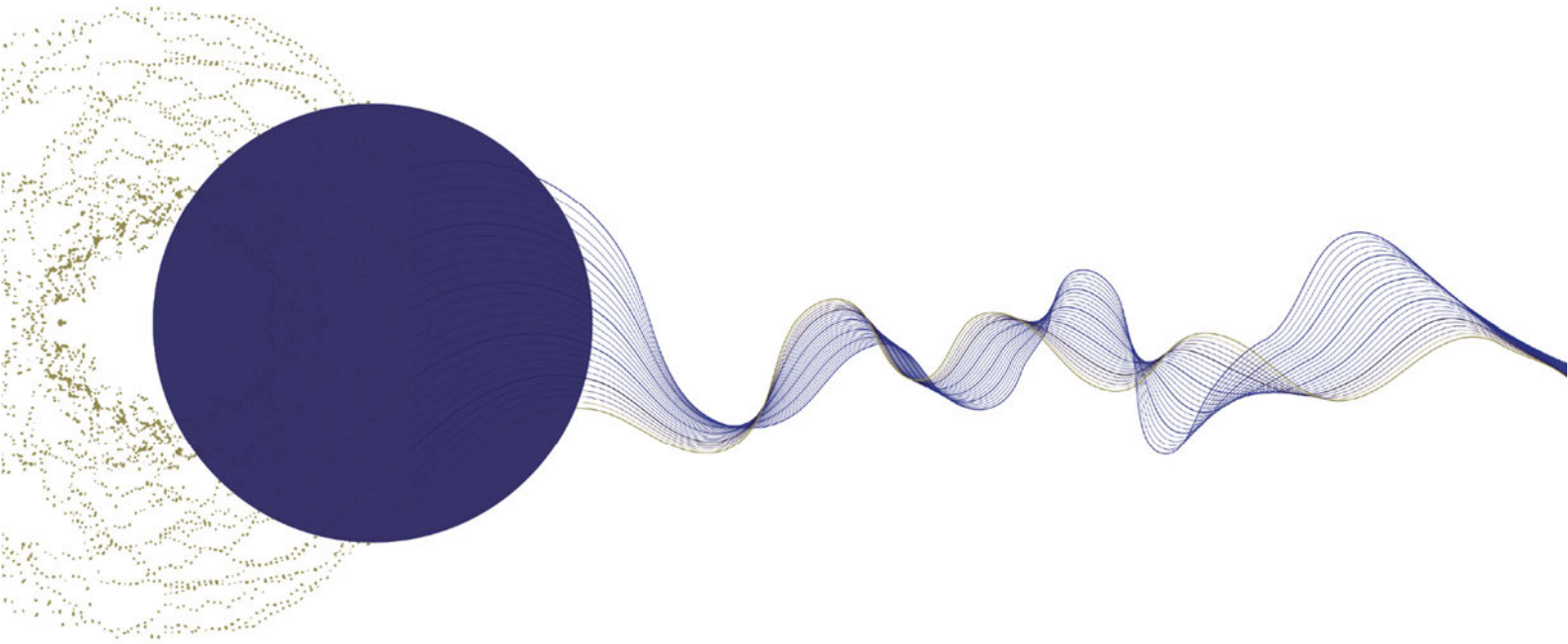


ANALIZA EKONOMICZNA

Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zaawansowanego, hormonowrażliwego, HER2–ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1

WERSJA 1.0,
MAJ 2026, KRAKÓW

[redacted]

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 14 maja 2026

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted] metodyka analizy, opis analizy, koordynacja prac

[redacted] metodyka analizy, analiza danych, dostosowanie modelu, opis analizy

[redacted] metodyka analizy, analiza danych, opis analizy

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

Kontrola obliczeń: [redacted]

Korekta językowa: [redacted]

Kontrola merytoryczna: [redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o

ul. Słomińskiego 4
00-204 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 7
1. Wprowadzenie ... 12
1.1. Cel ... 12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy ... 13
2. Metodyka ... 15
2.1. Technika analityczna ... 15
2.2. Struktura modelu ... 16
2.3. Populacja docelowa ... 18
2.4. Porównywane interwencje ... 19
2.5. Perspektywa analizy ... 22
2.6. Horyzont czasowy analizy ... 22
2.7. Efekty zdrowotne ... 23
2.8. Koszty ... 23
2.9. Instrument dzielenia ryzyka ... 24
2.10. Dyskontowanie ... 24
2.11. Korekta połowy cyklu ... 24
2.12. Próg opłacalności ... 25
2.13. Analiza wrażliwości ... 25
3. Dane źródłowe ... 28
3.1. Charakterystyka populacji ... 28
3.2. Efektywność interwencji ... 28
3.3. Zdarzenia niepożądane ... 54
3.4. Użyteczności stanów zdrowia ... 56
3.5. Kolejne linie leczenia ... 62
3.6. Dawkowanie ... 63
3.7. Koszty ... 65
4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ... 81
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych ... 81
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS ... 82
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 84
5. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji ... 91
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych ... 91
5.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS ... 92
6. Analiza wrażliwości ... 94
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości ... 94
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS ... 97
6.3. Podsumowanie ... 102

7. Walidacja ... 104
7.1. Walidacja wewnętrzna ... 104
7.2. Walidacja konwergencji ... 104
7.3. Walidacja zewnętrzna ... 106
8. Podsumowanie i wnioski ... 107
8.1. Porównanie ELA vs HTH ... 107
8.2. Porównanie ELA vs SAC oraz ELA vs CTH ... 109
8.3. Wnioski końcowe ... 110
9. Ograniczenia ... 112
10. Dyskusja ... 113
11. Bibliografia ... 117
12. Spis elementów ... 120
Aneks A. Wyniki analizy w wariancie bez RSS ... 125
A.1. Analiza deterministyczna ... 125
A.2. Analiza probabilistyczna ... 128
A.3. Analiza wrażliwości ... 135
Aneks B. Przeszukania systematyczne ... 140
B.1. Analizy ekonomiczne ... 140
B.2. Użyteczności ... 142
B.3. Odnalezione analizy ekonomiczne ... 144

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane *Adverse Events*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDA-AMC	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych *Canada's Drug Agency*
CDK 4/6	Kinazy zależne od cyklin 4/6 *Cyclin-Dependent Kinase 4/6*
CEAC	Krzywa akceptowalności *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*
CER	Współczynnik kosztów-efektywności *Cost-Effectiveness Ratio*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności *Confidence Interval*
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności *Cost-Utility Ratio*
CTH	Chemioterapia
ELA	Elacestrant
ESR1	Mutacja fenu receptora estrogenowego *Estrogen Receptor 1*
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia *EuroQol 5D*
FULV	Fulwestrant
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 *Human Epidermal Growth Factor Type 2*
HR	Hazard względny *Hazard Ratio*
HR+	Obecność receptorów hormonalnych *Hormone Receptor Positive*
HTA	Ocena technologii medycznych *Health Technology Assessment*
HTH	Hormonoterapia
IA	Inhibitor aromatazy
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności *Incremental Cost-Utility Ratio*

MZ Ministerstwo 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 choroby
Progression-Free Survival

PL Program Lekowy

PLC Placebo

QALY Lata życia skorygowane jakością
Quality-Adjusted Life Years

RCT Randomizowane badanie kliniczne
Randomized Controlled Trial

RDI Względna intensywność dawki
Relative dose intensity

RSS Umowa podziału ryzyka
Risk Sharing Scheme

SAC Sacytuzumab gowitekan

TCD Czas do chemioterapii lub zgonu
Time to Chemotherapy or Death

TK Tomografia komputerowa

TTD Czas do przerwania leczenia
Time to Treatment Discontinuation

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) w populacjach pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej zostało poprzedzone analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano problem zdrowotny i dokonano wyboru komparatorów (hormonoterapia (HTH), chemioterapia (CTH), sacytuzumab gowitekan (SAC)). W ramach analizy klinicznej tam, gdzie było możliwe, porównano skuteczność i bezpieczeństwo interwencji ocenianej względem komparatorów. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, porównanie ELA vs HTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, zaś porównanie ELA vs CTH i ELA vs SAC przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji.

Analizy dla wszystkich porównań przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) oraz bez jego 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 (Aneks A).

Porównanie ELA vs HTH

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania ELA vs HTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz dodatkowo w formie analizy kosztów-efektywności. Obliczenia przeprowadzono w 15-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia świadczeniobiorcy za leki. Obliczenia analizy przeprowadzono na podstawie modelu globalnego otrzymanego od Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie polegało m.in. na modyfikacji danych dla parametrów dotyczących śmiertelności i użyteczności stanu zdrowia w populacji ogólnej oraz wprowadzeniu polskich danych kosztowych. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane dla analiz HTA w Polsce, np. obliczenie cen progowych.

Charakterystykę początkową populacji określono na podstawie charakterystyki pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym EMERALD porównującym efektywność ELA względem HTH. Badanie to jest także źródłem danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa – w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki tego badania zaimplementowane w modelu globalnym. Także wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badania EMERALD, wyznaczone przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności oraz w ramach scenariuszy analizy wrażliwości na podstawie danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania (w tym dla

kolejnych linii leczenia), koszt badania mutacji ESR1, koszt monitorowania, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt opieki paliatywnej.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie uzyskanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych jakością (QALY), kosztów terapii, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER) oraz kosztów-użyteczności (ICUR) i ceny progowej. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5,0%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 244 821 zł. Oceny niepewności uzyskanych wyników podstawowych analizy dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Wyniki porównania ELA vs HTH przedstawiono oddzielnie w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 oraz w subpopulacji pacjentów z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy.

Porównanie ELA vs CTH oraz vs SAC

Analizę ekonomiczną dla porównania ELA vs CTH oraz ELA vs SAC przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji ze względu na brak możliwości wykazania w ramach analizy klinicznej przewagi lub równoważności porównywanych interwencji – nie odnaleziono danych dotyczących efektywności CTH i SAC w populacji docelowej pacjentów, w szczególności pacjentów z aktywującą mutacją w genie ESR1. W ramach analizy porównano koszty terapii ELA względem terapii z zastosowaniem CTH i SAC oraz oszacowano przeżycie (LY) i przeżycie skorygowane o jakość (QALY) w horyzoncie czasowym odpowiadającym średniemu czasowi trwania terapii ELA. Na potrzeby analizy opracowano arkusz obliczeniowy, który dołączono do modelu ekonomicznego dla porównania ELA vs HTH. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, badania mutacji ESR1, diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Obliczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, jako że dla uwzględnionych kategorii kosztowych nie występuje współpłacenie pacjentów.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie uzyskanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych jakością (QALY), kosztów terapii, współczynników kosztów-efektywności (CER) oraz kosztów-użyteczności (CUR) i ceny progowej. Ze względu na długość horyzontu czasowego nie uwzględniono dyskontowania. Oceny niepewności uzyskanych wyników podstawowych analiz dokonano za pomocą jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI KOŃCOWE

[redacted]

Natomiast monoterapia elacestrantem to nowoczesna terapia dedykowana chorym z aktywną mutacją ESR1, dla których obecnie nie jest dostępne żadne nowoczesne leczenie celowane. [redacted]

[redacted]

[redacted]

W odróżnieniu od fulwestrantu nie generuje kosztów świadczeń ambulatoryjnych związanych z comiesięcznymi, uciążliwymi iniekcjami domięśniowymi. Ponadto, jak wykazano poprzez analizę punktu końcowego TCD (czas do chemioterapii lub zgonu), elacestrant znacząco opóźnia konieczność wdrożenia toksycznej chemioterapii i nowoczesnych leków z grupy koniugatów (np. sacytuzumab gowitekan). Pozwala to na optymalizację alokacji zasobów szpitalnych i uniknięcie wysokich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, typowych dla późniejszych linii leczenia.

[redacted]

Co niezwykle istotne, w przypadku zastosowania elacestrantu zamiast chemioterapii, także będzie mieć miejsce optymalizacja alokacji zasobów szpitalnych. Leki z grupy chemioterapeutyków niejednokrotnie powodują występowanie wymagających leczenia dodatkowych zdarzeń niepożądanych oraz ich podawanie związane jest z dodatkowymi hospitalizacjami.

[redacted]

terapia elacestrantem pozwala na utrzymanie jakości życia pacjentów (HRQoL) na stabilnym poziomie, co jest istotne w kontekście minimalizowania zakłóceń w codziennym funkcjonowaniu chorych. Ponadto lek charakteryzuje się korzystnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa (większość zdarzeń niepożądanych to stopień 1. lub 2.), co skutkuje niskim odsetkiem pacjentów przerywających terapię z powodu toksyczności (6,3% dla ELA vs 4,4% dla ramienia kontrolnego HTH).

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena opłacalności stosowania monoterapii elacestrantem (ELA, produkt leczniczy Orserdu®) w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi u pacjentów z obecną aktywującą mutacją w genie ESR1.

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

POPULACJA

Raport HTA obejmuje populacje pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

INTERWENCJA

Elacestrant (ELA) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [1].

KOMPARATORY

- Hormonoterapia (HTH): letrozol, anastrozol, eksemestan, fulwestrant, tamoksyfen,
- chemioterapia (CTH),
- sacytuzumab gowitekan (SAC).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY) dla wszystkich porównań,
- lata życia skorygowane jakością (QALY) dla wszystkich porównań,
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł) dla wszystkich porównań,
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania z HTH,
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY) dla porównania z HTH,
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównania z CTH i SAC,
- współczynniki kosztów-efektywności (CER) dla porównania z CTH i SAC,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto dla wszystkich porównań.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [2] oraz analizą kliniczną [3]. W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w ocenianej populacji chorych oparto na wynikach przeprowadzonego systematycznego przeszukania badań klinicznych.

Porównanie ELA vs HTH – analiza kosztów-użyteczności (CUA)

W analizie klinicznej uwzględniono badanie EMERALD, na podstawie którego wykazano, że stosowanie ELA w porównaniu z HTH wiąże się z istotnym statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby / redukcją ryzyka progresji lub zgonu. Badanie wykazało, że terapia ELA prowadzi do redukcji ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z HTH o 45% (HR=0,55; 95% CI: 0,39–0,77) w całej populacji pacjentów z mutacją ESR1. Szczególnie wysoka skuteczność została odnotowana w subpopulacji pacjentów wykazujących wrażliwość na leczenie hormonalne (definiowaną jako wcześniejsza terapia inhibitorem CDK4/6 trwająca ≥12 miesięcy), [redacted] co stanowiło podstawę dla dodatkowych analiz subpopulacyjnych przygotowywanych w odrębnych publikacjach do badania.

Mając na uwadze powyższe, w świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania ELA vs HTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis).* Wybrana metodyka analizy jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [4] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], które wskazują, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

Biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych, wyniki porównania ELA vs HTH przedstawiono oddzielnie w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 oraz w subpopulacji pacjentów z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (subpopulacja wyżej opisanej populacji).

Porównanie ELA vs CTH, ELA vs SAC – analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

W przeprowadzonej analizie klinicznej nie odnaleziono danych dotyczących efektywności CTH i SAC w populacji pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do terapii ELA. W konsekwencji nie przeprowadzono porównania efektywności i bezpieczeństwa ELA i CTH oraz ELA i SAC.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4] wyboru techniki analitycznej dokonuje się w zależności od identyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów, co ma miejsce w analizowanym przypadku ze względu na brak porównania interwencji z analizowanymi komparatorami, dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę powyższe, analizę przeprowadzono w postaci analizy kosztów-konsekwencji.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Zgodnie z przyjętą metodyką w przypadku porównania ELA względem:

- HTH analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności,
- CTH, SAC analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji.

Analiza kosztów-użyteczności

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

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

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

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

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.

Analiza konsekwencji kosztów

Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone średnie całkowite koszty terapii oraz lata życia skorygowane o jakość, na których podstawie wyznaczana jest wartość CUR. Cena progowa w analizie konsekwencji kosztów określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Porównanie ELA vs HTH

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej porównanymi interwencjami oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel.

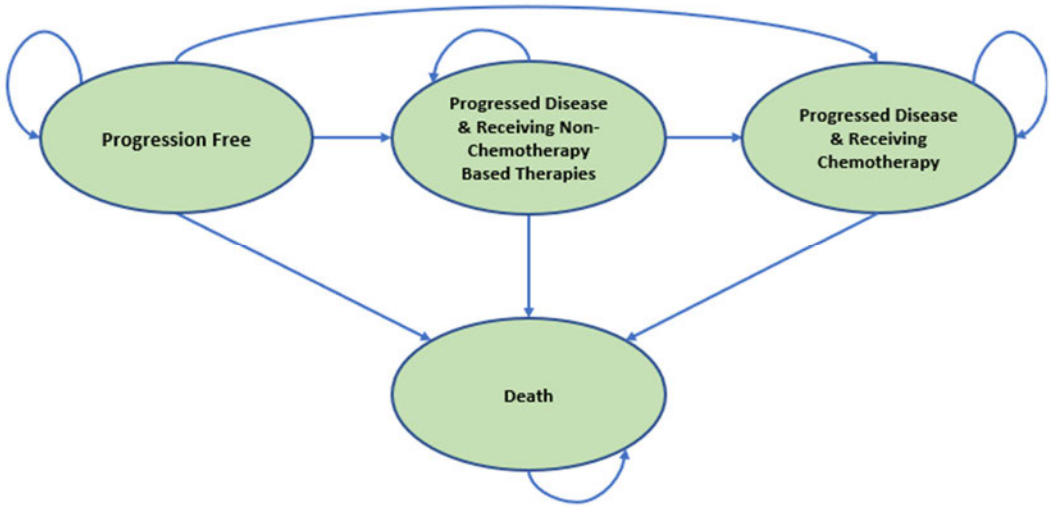
Otrzymany model ekonomiczny pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (PSM, ang. *partitioned survival model*). Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). czasu do chemioterapii lub zgonu (TCD, ang. *time to chemotherapy or death*) oraz czasu do zakończenia leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) określone dla porównywanych interwencji. Modelowanie składa się z czterech następujących stanów zdrowia:

- PFS – brak progresji / przeżycie wolne od progresji choroby,

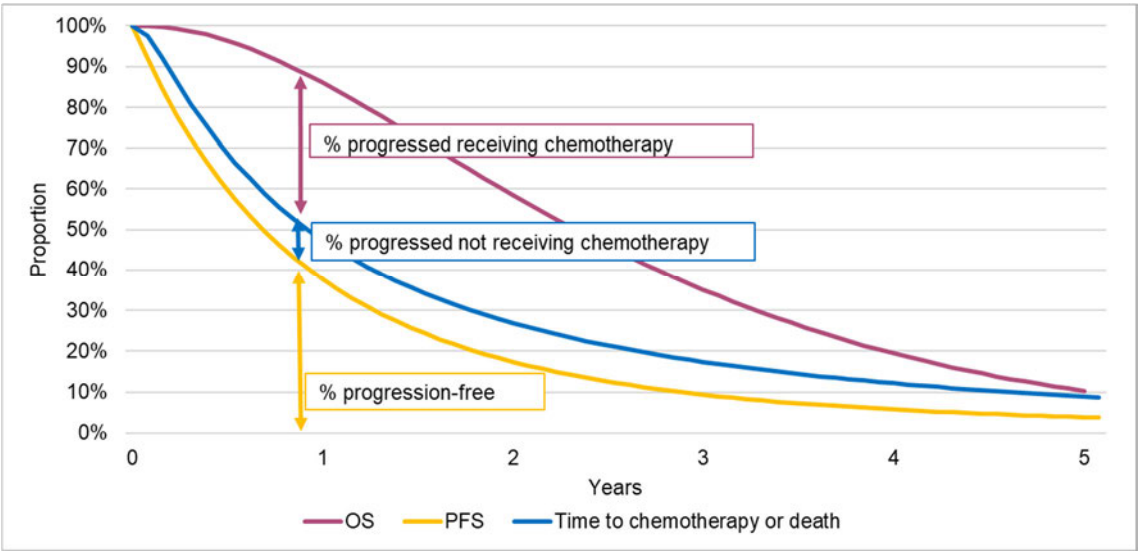
- PD & CTH – progresja choroby (ang. *progressive disease*) oraz otrzymujący chemioterapię,
- PD & nCTH – progresja choroby oraz otrzymujący terapie nieoparte na chemioterapii,
- zgon.

Schemat obrazujący strukturę modelu wykorzystanego w analizie przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



Rysunek 2.
Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie



W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS, a w kolejnych cyklach mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji (otrzymujących chemioterapię lub terapie nieoparte na chemioterapii) lub do stanu zgon. W każdym cyklu pacjenci niebędący w stanie zgon (który jest stanem pochłaniającym) zostają podzieleni wg statusu progresji choroby, czyli znajdują się w stanie PFS lub PD (otrzymujący chemioterapię lub terapie nieoparte na chemioterapii), co wpływa na jakość życia oraz generowane koszty. To, w jakim stanie zdrowia znajduje się pacjent, jest uzależnione od

parametrów dotyczących skuteczności, które dostępne są w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz czasu do chemioterapii lub zgonu (TCD).

Uwzględnienie TCD jako punktu końcowego w strukturze modelu odbiega od dotychczasowo stosowanej standardowo struktury modelu. Uważa się jednak, że jest to ważny punkt końcowy, ponieważ chemioterapia wiąże się z negatywnymi doświadczeniami pacjentów. Uwzględnienie tego opóźnienia w strukturze modelu jest ważne, aby odzwierciedlić wyniki, które są istotne dla pacjentów. Ekstrapolowany punkt końcowy TCD informuje o czasie naliczania kosztów kolejnej chemioterapii i powiązanym spadku użyteczności w modelu. Jednocześnie w badaniu EMERALD wykazano, że elacestrant opóźnia czas rozpoczęcia chemioterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z HR+/HER2-.

Podsumowując, proporcja pacjentów w każdym stanie zdrowotnym w dowolnym momencie (na cykl) jest obliczana następująco:

- brak progresji = PFS,
- po progresji oraz brak chemioterapii = TCD – PFS,
- po progresji oraz chemioterapia = OS – TCD,
- zgon = 1-OS.

Porównanie ELA vs CTH oraz ELA vs SAC

Na potrzeby porównania kosztów terapii ELA względem leczenia z zastosowaniem CTH i SAC opracowano dodatkowy arkusz obliczeniowy ‘HTAC_CCA’, który dołączono do modelu globalnego.

W ramach analizy przeprowadzono uproszczone obliczenia w zdefiniowanym horyzoncie czasowym (wynoszącym 8 cykli po 28 dni w analizie podstawowej), w których oszacowano koszty terapii z zastosowaniem ELA oraz pozostałych terapii: CTH i SAC.

2.3. Populacja docelowa

Raport HTA obejmuje populacje pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 *albo* łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy (*subpopulacja wyżej opisanej populacji*).

W dalszej części dokumentu pacjenci po HTH z zastosowaniem CDK 4/6, bez względu na czas trwania leczenia CDK 4/6 określani są jako populacja rejestracyjna. W sytuacji, gdy czas stosowania CDK 4/6

wynosi ≥ 12 miesięcy, pacjenci określani są jako populacja 12+ i stanowią subpopulację całej populacji docelowej / rejestracyjnej.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencję ocenianą stanowi ELA w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. 345 mg raz na dobę. Opłacalność ELA została oceniona w porównaniu z następującymi interwencjami:

- w analizie kosztów-użyteczności komparatorem jest hormonoterapia obejmująca:
  - fulwestrant (FULV) finansowany w ramach katalogu chemioterapii oraz
  - anastrozol, letrozol, eksemestan i tamoksyfen dostępne w ramach wykazu otwartego,
- w analizie kosztów-konsekwencji komparatorami są
  - chemioterapia (CTH) obejmująca substancje czynne refundowane we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii oraz
  - sacytuzumab gowitekan (SAC) dostępny w programie lekowym B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)".

Szczegółowy opis interwencji ocenianej oraz komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

HORMONOTERAPIA

Zgodnie z danymi badania klinicznego EMERALD dla populacji z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją w genie ESR1, około 73% pacjentów w ramieniu hormonoterapii stosowało fulwestrant, a pozostałe 27% pacjentów stosowało inhibitory aromatazy (tj. anastrozol, letrozol i eksemestan). Żaden pacjent nie stosował tamoksyfenu.

Tabela 1.
Leki stosowane w ramach HTH dane uwzględnione w modelu globalnym na podstawie badania EMERALD

Lek / grupa leków	Populacja rejestracyjna	Populacja 12+
Fulwestrant	72,73%	71,60%
Inhibitory aromatazy, w tym:	27,27%	28,40%
anastrozol	*13,33%*	*13,04%*
letrozol	*10,00%*	*8,70%*
eksemestan	*76,67%*	*78,26%*

Polskie dane rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie leczenia endokrynnego (hormonoterapii) stosowanych u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi dostępne są w ramach publikacji Duchnowska 2026 [6] raportującej wyniki badania POLiCDK. Badanie to objęło 2 063 chorych z rakiem piersi HR+ HER2- leczonych z zastosowaniem inhibitora CDK4/6 w 16 ośrodkach w Polsce w latach 2017-2025. Zgodnie z danymi raportowanymi w publikacji Duchnowska 2026 wśród pacjentów stosujących HTH po

niepowodzeniu leczeniu CDK 4/6 około 62% stosowało fulwestrant, 33% stosowało inhibitory aromatazy, zaś pozostałe 5% pacjentów stosowało tamoksyfen. W publikacji brak jest danych w zakresie substancji czynnych stosowanych w ramach inhibitorów aromatazy. Szczegółowe dane dostępne w ramach publikacji Duchnowska 2026 dostępne są w modelu na arkuszu 'HTAC_Polish Costs' w sekcji 'Leczenie endokrynne'.

Tabela 2.
Leki stosowane w ramach HTH – oszacowanie na podstawie badania Duchnowska 2026

Lek / grupa leków	Odsetek pacjentów
Fulwestrant	61,86%
Inhibitory aromatazy	33,02%
Tamoksyfen	5,12%

Dane w obu źródłach danych są względnie spójne – najwięcej pacjentów jest leczonych z zastosowywaniem fulwestrantu oraz około 30% pacjentów stosuje inhibitory aromatazy. W polskim źródle danych wymieniany jest także tamoksyfen, jednak odsetek pacjentów, którzy go stosują jest relatywnie niewielki. Biorąc pod uwagę powyższe udziały leków stosowanych w ramach HTH uwzględnione w analizie podstawowej przyjęto na podstawie badania EMARALD, jako że jest to źródło danych, w którym dostępne są także udziały substancji stosowanych w ramach inhibitorów aromatazy. W analizie wrażliwości (scenariusz HTH) udziały leków oszacowano na podstawie danych z publikacji Duchnowska 2026, przyjmując dodatkowe założenie, że każdy z analizowanych inhibitorów aromatazy jest stosowany u 1/3 leczonych tą grupą leków.

Podsumowanie założeń analizy w zakresie leków stosowanych w ramach HTH przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3.
Leki stosowane w ramach HTH – podsumowanie

Lek / grupa leków	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości, scenariusz HTH*
	Populacja rejestracyjna	Populacja 12+	
Fulwestrant	72,73%	71,60%	61,86%
Inhibitory aromatazy, w tym:	27,27%	28,40%	33,02%
anastrozol	*13,33%*	*13,04%*	*33,33%*
letrozol	*10,00%*	*8,70%*	*33,33%*
eksemestan	*76,67%*	*78,26%*	*33,33%*
Tamoksyfen	0,00%	0,00%	5,12%

* Niezależnie od analizowanej populacji

CHEMIOTERAPIA

Dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w ramach CTH przedstawiono w opinii Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej dr n. med. Joanny Streb przedstawionej w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 50/2025 [7] dotyczącego preparatu Trodelvy w terapii zaawansowanego HR+

HER2- raka piersi. Zgodnie z przedstawioną opinią w Polsce najczęściej stosowane są kapecytabina, karboplatyna, winorelbina i gemcytabina.

Tabela 4.
Leki stosowane w ramach CTH – oszacowanie na podstawie opinii eksperckiej przedstawionej w AWA Trodelvy 2025

Lek / grupa leków	Odsetek pacjentów
Kapecytabina	35,0%*
Karboplatyna	15,0%
Winorelbina	15,0%
Gemcytabina	10,0%
Inne schematy chemioterapii	25,0%
Łącznie	**100,0%**

* Średnia z 30%-40% wskazanych w opinii

Dane rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące schematów CTH stosowanych w Polsce u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi również dostępne są w ramach publikacji Duchnowska 2026 [6]. Zgodnie z danymi zebranymi w ramach badania POLiCDK wśród leków stosowanych w ramach CTH u pacjentów po niepowodzeniu leczeniu CDK 4/6 najczęściej raportowano chemioterapię jednolekową z zastosowaniem antracyklin, taksanów, kapecytabiny i winorelbiny. Udziały pozostałych leków / schematów leczenia są nie wyższe niż 10%. Szczegółowe dane dostępne w ramach publikacji Duchnowska 2026 zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego oraz dostępne są w modelu (arkusz 'HTAC_CCA', sekcja 'Shares of drugs within CTH').

W tabeli poniżej przedstawiono średnie udziały opcji terapeutycznych najczęściej stosowanych w ramach CTH wyznaczone na podstawie danych z badania POLiCDK i wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy. Jako że w publikacji Duchnowska 2026 nie wskazano konkretnych substancji czynnych stosowanych jako antracykliny oraz taksany, na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto następujące założenia:

- udziały taksanów przypisano do paklitakselu,
- udziały antracyklin przypisano do doksorubicyny.

Tabela 5.
Leki stosowane w ramach CTH – oszacowanie na podstawie publikacji Duchnowska 2026

Lek / grupa leków	Substancja czynna	Odsetek pacjentów na podst. danych z badania	Normalizacja
Kapecytabina	Kapecytabina	30,0%	39,4%
Taksany	Paklitaksel	22,4%	29,5%
Antracykliny	Doksorubicyna	12,2%	16,0%
Winorelbina	Winorelbina	11,5%	15,1%
Łącznie		**76,1%**	**100,0%**

2.5. Perspektywa analizy

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

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (w ramach programu lekowego) koszty leczenia elacestrantu będą w całości ponoszone przez płatnika publicznego. Współpłacenie za leki występuje w przypadku leków z grupy inhibitorów aromatazy oraz tamoksyfenu – leki te finansowane są w części A wykazu leków refundowanych. Odpłatność pacjentów za wymienione leki jest relatywnie niewielka – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów implikuje zmianę szacowanych całkowitych kosztów terapii HTH o mniej niż 0,5%. W konsekwencji w analizie uznano wyniki z obu uwzględnionych perspektyw za tożsame. Technicznie w obliczeniach jako koszty omawianych leków przyjęto koszty płatnika publicznego. W celu wykazania tożsamości wniosków płynących z analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz PERSP), w których wyniki wygenerowano z uwzględnieniem kosztów całkowitych płatnika i pacjentów za omawiane leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analiza kosztów-użyteczności

Dla porównania ELA względem HTH analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym technicznie utożsamionym z 15-letnim horyzoncie czasowym. W tak zdefiniowanym horyzoncie czasowym 100% pacjentów znajduje się w stanie Zgon. Uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przetestowano horyzont czasowy równy 10 lat (scenariusz HOR) w celu zmniejszenia niepewności wynikającej z ekstrapolacji wyników klinicznych.

Analiza kosztów-konsekwencji

Porównanie ELA z CTH oraz SAC przeprowadzono przy uwzględnieniu horyzontu czasowego wyznaczonego przez średni czas trwania terapii wyznaczony dla ELA w modelu dotyczącym porównania ELA vs HTH. Wartość średnia czasu trwania terapii ELA w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z

zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 wynosi 7,48 miesiąca (tj. około 8 cykli po 28 dni każdy) i pozwala na wyznaczenie wiarygodnych kosztów terapii pacjentów z populacji docelowej za pomocą ELA. W związku z brakiem danych o czasie trwania terapii CTH i SAC w analizowanej populacji, horyzont czasowy wyznaczony na bazie danych dla ELA uznano za najbardziej właściwy. Jednocześnie w analizie dla populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu dłuższego horyzontu czasowego wynoszącego 9 cykli po 28 dni każdy na podstawie wartości średniej czasu trwania terapii ELA w tej populacji, która wynosi [redacted]. W przypadku omawianych porównań zmiana horyzontu czasowego analizy prowadzi do proporcjonalnego przeliczenia kosztów porównywanych terapii.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej w analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt badania mutacji ESR1,
- koszty monitorowania skuteczności leczenia i stanu zdrowia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki paliatywnej.

W analizie kosztów-konsekwencji uwzględniono jedynie koszty ponoszone w czasie terapii pacjentów analizowanymi interwencjami, a zatem koszty leków i ich podania, koszty badania mutacji ESR1, koszty

monitorowania stanu zdrowia pacjentów w trakcie terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak danych dotyczących czasu trwania terapii CTH i SAC oraz brak możliwości wyznaczenia czasu zastosowania terapii kolejnej linii, w analizie nie uwzględniono pozostałych kategorii kosztowych.

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

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

2.10. Dyskontowanie

Analiza kosztów-użyteczności

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

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4, 5].

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

Analiza kosztów-konsekwencji

Horyzont czasowy w analizie dla porównania ELA względem CTH i SAC nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

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

Analiza kosztów-użyteczności

W modelu wykorzystanym w analizie kosztów-użyteczności długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

Analiza kosztów-konsekwencji

W analizie kosztów-konsekwencji nie przeprowadzono modelowania opartego o model uwzględniający cykle.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 244 821 zł [8].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 800 000 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 kosztów-użyteczności przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz w ramach analizy kosztów-użyteczności i konsekwencji kosztów 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, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). 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 oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub przyjęto zakres zmienności dla parametru równy 10% wartości średniej):

- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów wartości średniej powierzchni ciała pacjentów oraz wybranych parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny, który jako rozkład skośny dobrze służy do modelowania zmiennych, w których zdarzają się pojedyncze obserwacje generujące bardzo wysokie wartości;
- dla odsetków (odsetek kobiet, odsetek pacjentów ze zmodyfikowaną dawką ELA, odsetek z mutacją ESR1), użyteczności stanów zdrowia (jeżeli określone na podstawie danych literaturowych) i spadków użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla współczynników modeli regresji wyznaczających wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów określających strukturę (odsetki chorych stosujących poszczególne leki HTH w ramieniu komparatora), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;

- dla wartości wieku początkowego przyjęto rozkład normalny jako rozkład skupiony symetrycznie wokół wartości średniej.

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,
- udziałów leków stosowanych w ramach HTH,
- efektywności interwencji,
- występowania zdarzeń niepożądanych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania ELA,
- kosztu badania mutacji ESR1,
- perspektywy obliczeń.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

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 powierzchni ciała. W związku z tym wartości tych parametrów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania EMERALD dla wybranej populacji, tj. populacji pacjentów z mutacją ESR1, ponieważ w najlepszy sposób opisują one pacjentów z populacji docelowej i jednocześnie możliwie najlepiej odzwierciedlają populację polską.

Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczone prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej, natomiast wskazanie powierzchni i masy ciała jest konieczne do obliczenia kosztów leczenia dla terapii uwzględnionych w modelu.

Tabela 6.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej

Parametr	Średnia		Źródło
	Populacja rejestracyjna	Populacja 12+	
Wiek [lata]	[redacted]	[redacted]	Badanie EMERALD
Odsetek kobiet [%]	[redacted]	[redacted]	
Powierzchnia ciała [m^2]	[redacted]	[redacted]	
Masa ciała [kg]*	[redacted]	[redacted]	

* Określona na podstawie parametrów wykorzystanych do oszacowania powierzchni ciała w modelu
Populacja rejestracyjna – pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6
Populacja 12+ - pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy

3.2. 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 chemioterapii lub zgonu,
- czasu do przerwania leczenia.

Dane dotyczące efektywności ELA i HTH (PFS, OS, TCD, TTD) określono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania EMERALD dla wybranej populacji, tj. pacjenci z obecną mutacją w genie

ESR1; w przypadku przeżycia całkowitego uwzględniono wartość hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla porównania elacestrantu z hormonoterapią. Wybrane wartości parametrów krzywych są przedstawione w pliku obliczeniowym niniejszej analizy na arkuszach *PFS, OS, TCD, TTD* oraz na arkuszu *Settings* istnieje możliwość zmiany wartości tych parametrów.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z krzywych Kaplana-Meiera. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych parametrycznych zgodnie z rozkładami: Weibulla, log-normalnym, log-logistycznym, wykładniczym, uogólnionym gamma, Gompertza i gamma. 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 umożliwia wybór jednej z metod modelowania krzywych (PFS, OS, TCD, TTD) w ramieniu komparatora (HTH): niezależne modelowanie krzywych i zależne modelowanie krzywych. Obliczenia podstawowe w ramach niniejszej analizy przeprowadzono w oparciu o niezależne modelowanie krzywych w ramieniu HTH, z wyjątkiem krzywej OS którą modelowano na podstawie wartości HR z badania klinicznego.

Omawiane krzywe określono odrębnie w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 – nazywanej dalej populacją rejestracyjną oraz w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy – nazywaną dalej populacją 12+. Szczegółowy opis procesu parametryzacji krzywych przedstawiono w raporcie technicznym modelu globalnego [9].

3.2.1. Populacja rejestracyjna

3.2.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

W analizie ograniczono krzywą PFS przez krzywą OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami.

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

kryteriów AIC i BIC najlepsze dopasowanie krzywej do danych uzyskuje się w przypadku zastosowania rozkładu [redacted].

Rysunek 3.
Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe KM, populacja rejestracyjna

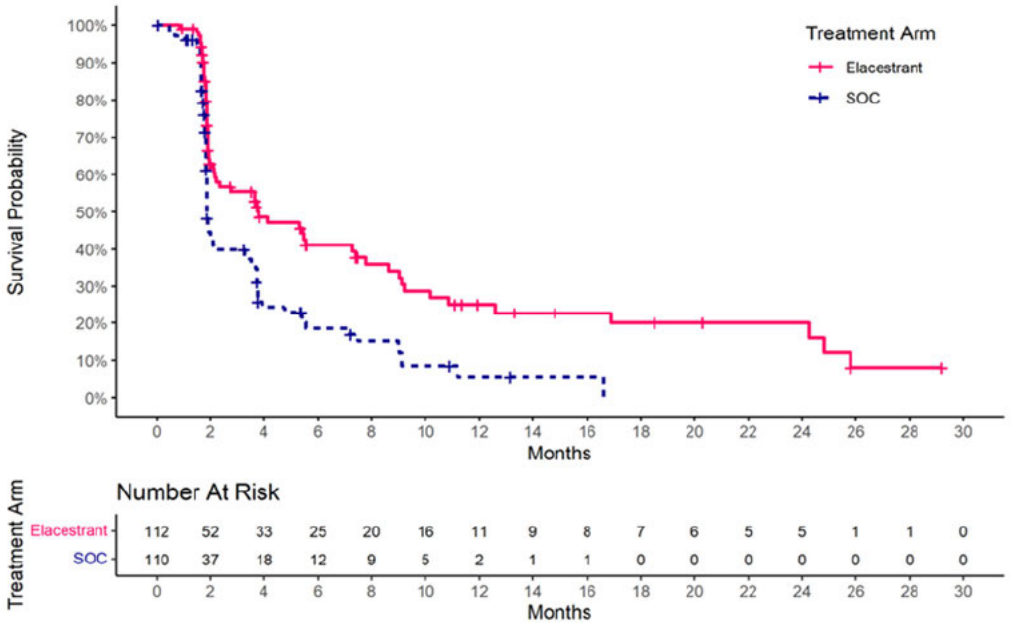


Tabela 7.
Współczynniki zgodności dopasowania – PFS, populacja rejestracyjna

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]							
Weibulla	[redacted]							
Lognormalny	[redacted]							
Loglogistyczny	[redacted]							
Gompertza	[redacted]							
Gamma uogólniony	[redacted]							
Gamma	[redacted]							

Rysunek 4.
PFS dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



Rysunek 5.
PFS dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



W analizie podstawowej za modelem globalnym do modelowania PFS uwzględniono rozkład [redacted] jako najlepiej dopasowany pod względem statystycznym (AIC, BIC) oraz wizualnym przy uwzględnieniu niezależnego dopasowania krzywych (jako że założenie proporcjonalnych hazardów nie

było właściwe). W procesie parametryzacji uwzględniono dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (punkt odcięcia danych wrzesień 2022).

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze z alternatywnymi krzywymi parametrycznymi PFS: drugą najlepiej dopasowaną krzywą ([redacted]) oraz najgorzej dopasowaną krzywą ([redacted]).

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 6.
Krzywe PFS w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa



SOC - hormonoterapia

Tabela 8.
Krzywe PFS – scenariusze analizy w populacji rejestracyjnej

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

3.2.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W analizie uwzględniono ograniczenia przeżycia całkowitego przeżyciem w populacji ogólnej przy zastosowaniu danych z polskich tablic trwania życia z roku 2024 [10].

W procesie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego dla elacestrantu uwzględniono dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (punkt odcięcia danych wrzesień 2022). Krzywą przeżycia całkowitego dla HTH określono w oparciu o współczynnik hazardu względnego dla porównania ELA vs HTH zastosowany do oszacowanej krzywej parametrycznej ELA. Współczynnik HR określono w oparciu o analizę danych z poprzedniego dostępnego punktu odcięcia danych (wrzesień 2021) w celu zmniejszenia niepewności prognozy wynikającej z potencjalnych różnic w dostępie do

terapii kolejnych linii w ramieniu ELA i HTH. W badaniu EMERALD pacjenci w ramieniu HTA mogli odnieść korzyści mierzone w przeżyciu całkowitym wynikające z leczenia zastosowanego w kolejnej linii. Terapie kolejnej linii (w ramieniu ELA i HTH) nie są zbilansowane między ramionami badania, ponieważ pacjenci stosujący HTH mogli zostać zakwalifikowani do bardziej innowacyjnych i potencjalnie bardziej efektywnych sposobów terapii (w tym terapii eksperymentalnych testowanych w badaniach klinicznych), podczas gdy pacjenci stosujący ELA nie mieli dostępu do tego typu terapii. Ze względów proceduralnych pełne dane dotyczące leczenia stosowanego w kolejnych liniach nie były zbierane w badaniu.

Biorąc powyższe pod uwagę, oszacowane w całym okresie obserwacji badania EMERALD różnice w OS mogą potencjalnie być zaniżone. W ramach przeprowadzonej analizy danych testowano różne sposoby dostosowania przeżycia całkowitego, biorąc pod uwagę dostępność tych danych. [redacted]

W pierwszym kroku zastosowano model wielostanowy do estymacji różnych prawdopodobieństw przejść między stanami e celu identyfikacji zmiany trendów między różnymi punktami odcięcia danych. Przeprowadzona analiza wskazała na poprawę przeżycia całkowitego w ramieniu HTH pomiędzy danymi z 2021 i 2022 roku, co wskazuje na potencjalną poprawę OS w ramieniu HTH spowodowaną zastosowanym leczeniem kolejnej linii.

[redacted]

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono modelowanie OS dla HTH bazując na wartości HR oszacowanej na podstawie danych z punktu odcięcia [redacted] zastosowanej do krzywej OS ELA sparametryzowanej na bazie danych z punktu odcięcia wrzesień 2022. Postępowanie takie pozwala na modelowanie przeżycia na podstawie najdłuższego dostępnego okresu obserwacji przy jednoczesnym ujęciu różnic w przeżyciu całkowitym niezwiązanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby. Przyjęta wartość HR wynosi 0,59 (95% CI: [0,36; 0,96]) dla porównania elacestrantu z hormonoterapią, zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną.

Jednocześnie w celu zachowania kompletności danych przeprowadzono modelowanie krzywych przeżycia całkowitego dla HTH bazując na krzywej Kaplana-Meiera z uwzględnieniem najnowszego punktu odcięcia danych (wrzesień 2022). Podejście niezależnej parametryzacji krzywych uwzględniono w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono opis przeprowadzonej parametryzacji krzywych.

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla OS dla ELA i HTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Rysunek 7.
Przeżycie całkowite – krzywe KM, populacja rejestracyjna, punkt odcięcia wrzesień 2022

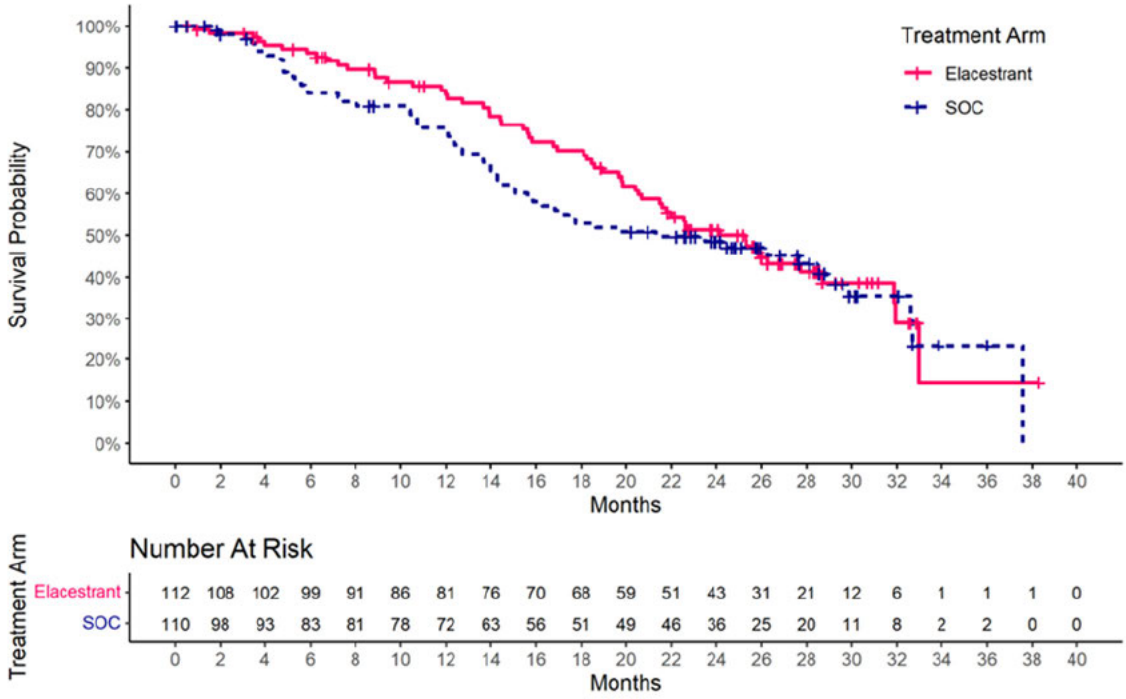


Tabela 9.
Współczynniki zgodności dopasowania – OS, populacja rejestracyjna, punkt odcięcia wrzesień 2022

Rozkład	Elacestrant				SOC			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]							
Weibulla	[redacted]							
Lognormalny	[redacted]							
Loglogistyczny	[redacted]							
Gompertza	[redacted]							
Gamma uogólniony	[redacted]							
Gamma	[redacted]							

Rysunek 8.
OS dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022



Rysunek 9.
OS dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022



Współczynniki zgodności dostosowania wskazują na dobre dopasowanie do danych dla ELA krzywej [redacted]. W analizie podstawowej za modelem globalnym uwzględniono rozkład [redacted], konsultowany również przez autorów modelu globalnego z klinicystami. [redacted] dla ELA uwzględniono w analizie wrażliwości. Jednocześnie ekstrapolacja dla HTH,

stosowana jedynie w analizie wrażliwości, ma mniejsze znaczenie dla wyników analizy. W analizie wrażliwości w celu zachowania spójności uwzględniono również [redacted]

Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia analizy wrażliwości, w których przyjęto wartość HR dla porównania OS ELA z OS HTH na poziomie 1,00, jako że różnice w przeżyciu całkowitym wykazane w analizie klinicznej nie są istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 10.
Krzywe OS w populacji rejestracyjnej – ekstrapolacja parametryczna

[redacted]

Tabela 10.
Krzywe OS – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna

Scenariusz	Elacestrant	HTH
Analiza podstawowa	[redacted]	HR ELA vs HTH wyznaczony na podstawie danych z punktu odcięcia wrzesień 2021 HR = 0,59[a]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz OS_NS	[redacted]	HR ELA vs HTH = 1,00

a) w modelu globalnym używany jest odwrócony HR = 1/0,59

3.2.1.3. CZAS DO CHEMIOTERAPII LUB ZGONU

W analizie ograniczono krzywą TCD przez krzywą OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami. Krzywa TCD stosowana jest w modelu do określenia odsetków pacjentów otrzymujących chemioterapię kolejnej linii. Elacestrant opóźnia zastosowanie chemioterapii u pacjentów z populacji docelowej, chemioterapia zaś związana jest z negatywnymi odczuciami pacjentów; z tego względu opóźnienie jej zastosowania powinno zostać uwzględnione w obliczeniach. W modelu

uwzględnienie TCD wpływa na wyniki poprzez spadek jakości życia u pacjentów stosujących chemioterapię oraz opóźnienie kosztów jej stosowania.

Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. W procesie parametryzacji korzystano z danych uwzględniających punkt odcięcia wrzesień 2022.

Rysunek 11.
Czas do CTH lub zgonu – krzywe KM, populacja rejestracyjna



Tabela 11.
Współczynniki zgodności dopasowania – TCD, populacja rejestracyjna

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]							
Weibulla	[redacted]							
Lognormalny	[redacted]							
Loglogistyczny	[redacted]							
Gompertza	[redacted]							
Gamma uogólniony	[redacted]							
Gamma	[redacted]							

Rysunek 12.
TCD dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



Rysunek 13.
TCD dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



Współczynniki zgodności dopasowania statystycznego wskazują na dobre dopasowanie do danych krzywej [redacted] dla ELA i HTH. Ocena wizualna wskazuje na najlepsze dopasowanie rozkładu [redacted], co zostało potwierdzone przez klinicystów w ramach prac nad modelem globalnym. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono rozkład

[redacted], zaś pozostałe dwa ([redacted]) uwzględniono w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 14.
Krzywe TCD w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa

[redacted]

Tabela 12.
Krzywe TCD – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

3.2.1.4. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

W analizie ograniczono krzywą TTD przez krzywą PFS i OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami. Krzywa TTD uwzględniona jest w modelu do określenia czasu trwania terapii. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. W procesie parametryzacji korzystano z danych uwzględniających punkt odcięcia wrzesień 2022.

Rysunek 15.
Czas trwania terapii – krzywe KM, populacja rejestracyjna



Tabela 13.
Współczynniki zgodności dopasowania – TTD, populacja rejestracyjna

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lognormalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Loglogistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma uogólniony	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 16.
TTD dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



Rysunek 17.
TTD dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne



Współczynniki zgodności dopasowania statystycznego wskazują na dobre dopasowanie do danych krzywej [redacted] dla ELA i krzywej [redacted] dla HTH. Ocena wizualna wskazuje na najlepsze dopasowanie rozkładu [redacted], co zostało potwierdzone przez klinicystów w ramach prac nad modelem

globalnym. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono [redacted] zaś pozostałe wymienione rozkłady uwzględniono w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 18.
Krzywe TTD w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa



Tabela 14.
Krzywe TTD – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2. Populacja 12+

3.2.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

W analizie ograniczono krzywą PFS przez krzywą OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami.

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla PFS dla ELA i HTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne. Współczynniki zgodności dopasowania wskazują na dobre dopasowanie rozkładu [redacted] dla elacestrantu oraz [redacted] dla HTH. Ocena wizualna wykresów hazardów oraz opinie ekspertów klinicznych uwzględnione w modelu globalnym wskazują na rozkład [redacted] dla elacestrantu i [redacted] dla HTH, dlatego to te rozkłady zostały uwzględnione w analizie podstawowej. W procesie

parametryzacji uwzględniono dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (punkt odcięcia danych wrzesień 2022).

Rysunek 19.
Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe KM, populacja 12+

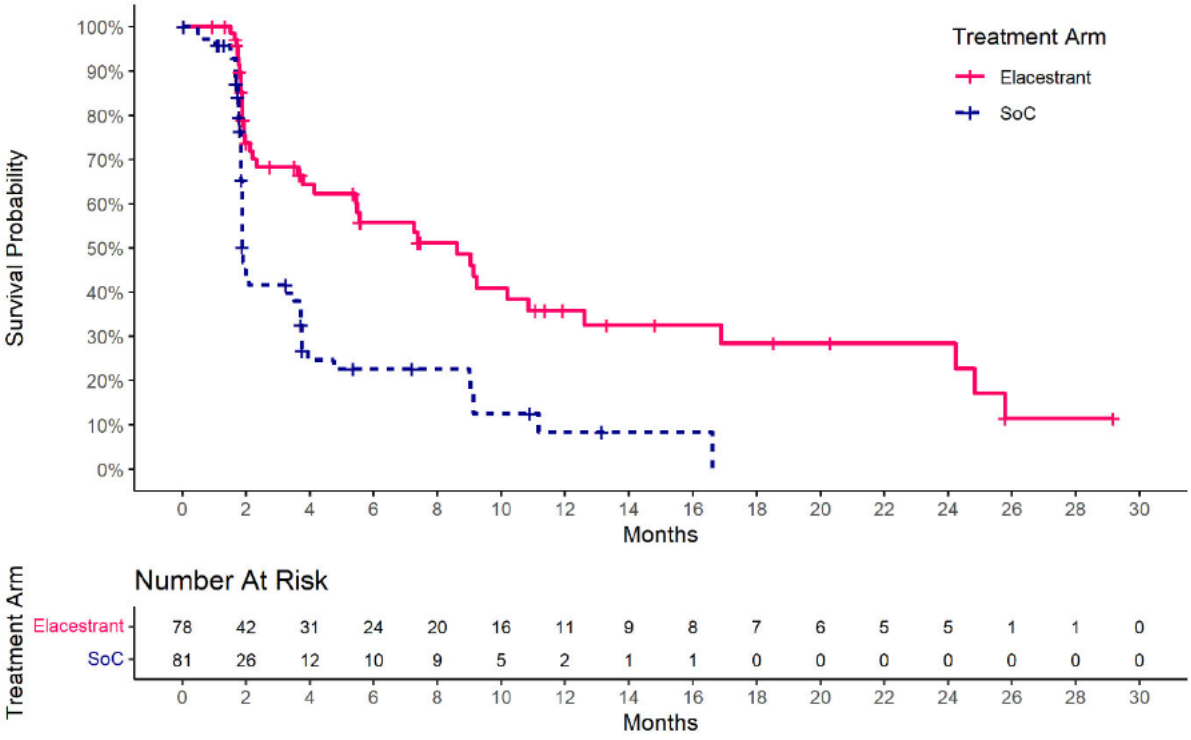


Tabela 15.
Współczynniki zgodności dopasowania – PFS, populacja 12+

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]							
Weibulla	[redacted]							
Lognormalny	[redacted]							
Loglogistyczny	[redacted]							
Gompertza	[redacted]							
Gamma uogólniony	[redacted]							
Gamma	[redacted]							

Rysunek 20.
PFS dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne



Rysunek 21.
PFS dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne



SOC - hormonoterapia

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze z alternatywnymi krzywymi parametrycznymi PFS: drugą najlepiej dopasowaną krzywą ( ) oraz najgorzej dopasowaną krzywą ( ).

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 22.
Krzywe PFS w populacji 12+ – analiza podstawowa



SOC - hormonoterapia

Tabela 16.
Krzywe PFS – scenariusze analizy w populacji 12+

Scenariusz	Elacestrant	HTH
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W analizie uwzględniono ograniczenia przeżycia całkowitego przeżyciem w populacji ogólnej przy zastosowaniu danych z polskich tablic trwania życia z roku 2024 [10]. Analogicznie jak w przypadku danych dla populacji rejestracyjnej, w populacji 12+ przeprowadzono w oparciu modelowanie OS dla HTH przeprowadzono przy uwzględnieniu wartości HR oszacowanej na podstawie danych z punktu odcięcia wrzesień 2021 zastosowanej do krzywej OS ELA sparametryzowanej na bazie danych z punktu odcięcia wrzesień 2022. Postępowanie takie pozwala na modelowanie przeżycia na podstawie najdłuższego dostępnego okresu obserwacji przy jednoczesnym ujęciu różnic w przeżyciu całkowitym niezwiązanych z leczeniem stosowanym po progresji choroby. Omawiana wartość współczynnika HR wynosi [redacted] dla porównania elacestrantu z hormonoterapią, zgodnie z danymi uwzględnionymi w modelu globalnym (dane dostępne w pliku obliczeniowym analizy).

Jednocześnie w celu zachowania kompletności danych przeprowadzono modelowanie krzywych przeżycia całkowitego dla HTH bazując na krzywej Kaplana-Meiera z uwzględnieniem najnowszego punktu odcięcia danych (wrzesień 2022). Podejście niezależnej parametryzacji krzywych uwzględniono w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono opis przeprowadzonej parametryzacji krzywych.

Na wykresach poniżej zestawiono krzywe KM dla OS dla ELA i HTH oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne.

Rysunek 23.
Przeżycie całkowite – krzywe KM, populacja 12+, punkt odcięcia wrzesień 2022



Tabela 17.
Współczynniki zgodności dopasowania – OS, populacja 12+, punkt odcięcia wrzesień 2022

Rozkład	Elacestrant				SOC			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lognormalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Loglogistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma uogólniony	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 24.
OS dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022



Rysunek 25.
OS dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022



Współczynniki zgodności dostosowania wskazują na dobre dopasowanie do danych dla ELA krzywej [redacted]. W analizie podstawowej za modelem globalnym uwzględniono [redacted], konsultowany również przez autorów modelu globalnego z klinicystami. Krzywe [redacted] dla ELA uwzględniono w analizie wrażliwości jako skrajne krzywe

spośród wskazanych przez klinicystów. Jednocześnie ekstrapolacja dla HTH, stosowana jedynie w analizie wrażliwości, ma mniejsze znaczenie dla wyników analizy. W analizie wrażliwości w celu zachowania spójności uwzględniono również [redacted].

[redacted]

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 26.
Krzywe OS w populacji 12+ – ekstrapolacja parametryczna

[redacted]

Tabela 18.
Krzywe OS – scenariusze analizy, populacja 12+

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz OS_NS	[redacted]	[redacted]

a) w modelu globalnym używany jest odwrócony HR = [redacted]

3.2.2.3. CZAS DO CHEMIOTERAPII LUB ZGONU

W analizie ograniczono krzywą TCD przez krzywą OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami. Krzywa TCD stosowana jest w modelu do określenia odsetków pacjentów otrzymujących chemioterapię kolejnej linii. Elacestrant opóźnia zastosowanie chemioterapii u pacjentów z populacji docelowej, chemioterapia zaś związana jest z negatywnymi odczuciami pacjentów; z tego

względu opóźnienie jej zastosowania powinno zostać uwzględnione w obliczeniach. W modelu uwzględnienie TCD wpływa na wyniki poprzez spadek jakości życia u pacjentów stosujących chemioterapię oraz opóźnienie kosztów jej stosowania.

Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. W procesie parametryzacji korzystano z danych uwzględniających punkt odcięcia wrzesień 2022.

Rysunek 27.
Czas do CTH lub zgonu – krzywe KM, populacja 12+



Tabela 19.
Współczynniki zgodności dopasowania – TCD, populacja 12+

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lognormalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Loglogistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma uogólniony	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 28.
TCD dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne



Rysunek 29.
TCD dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne



Współczynniki zgodności dopasowania statystycznego wskazują na dobre dopasowanie do danych krzywej [redacted] dla ELA i HTH. Ocena wizualna wskazuje na najlepsze dopasowanie rozkładu [redacted] dla ELA i [redacted] dla HTH, co zostało potwierdzone przez klinicystów w ramach prac nad modelem globalnym. W związku z tym w analizie

podstawowej uwzględniono te rozkłady, zaś pozostałe opcje uwzględniono w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 30.
Krzywe TCD w populacji 12+ – analiza podstawowa

[redacted]

Tabela 20.
Krzywe TCD – scenariusze analizy, populacja 12+

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2.4. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA

W analizie ograniczono krzywą TTD przez krzywą PFS i OS w celu zapewnienia logiki przepływu pacjentów między stanami. Krzywa TTD uwzględniona jest w modelu do określenia czasu trwania terapii. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w obliczeniach. W procesie parametryzacji korzystano z danych uwzględniających punkt odcięcia wrzesień 2022.

Rysunek 31.
Czas trwania terapii – krzywe KM, populacja 12+



Tabela 21.
Współczynniki zgodności dopasowania – TTD, populacja 12+

Rozkład	Elacestrant				HTH			
	AIC	BIC	Suma	Rank	AIC	BIC	Suma	Rank
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lognormalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Loglogistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma uogólniony	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rysunek 32.
TTD dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne



Rysunek 33.
TTD dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne



Współczynniki zgodności dopasowania statystycznego wskazują na dobre dopasowanie do danych krzywej [redacted] dla ELA i krzywej [redacted] dla HTH. Ocena wizualna wskazuje na najlepsze dopasowanie rozkładu [redacted]dla ELA i [redacted]la HTH, co zostało potwierdzone przez klinicystów w ramach prac nad modelem globalnym. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono te rozkłady, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono rozkład [redacted]

[redacted] jako skrajne spośród wskazanych przez ekspertów. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Rysunek 34.
Krzywe TTD w populacji 12+ – analiza podstawowa



Tabela 22.
Krzywe TTD – scenariusze analizy, populacja 12+

Scenariusz	Elacestrant	HTH
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3+ występujące u ≥2% pacjentów w którymkolwiek z ramion. W analizie zdarzenia niepożądane zostały naliczone jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o wyniki badania EMERALD uzyskane w populacji ITT, jako najszerszej populacji, dla której dostępne są dane. W analizie wrażliwości uwzględniono dane z populacji rejestracyjnej oraz populacji 12+ jako najbardziej odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu.

Tabela 23.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie – ELA oraz HTH

Zdarzenie niepożądane	ELA	HTH
Analiza podstawowa (na podstawie wyników w populacji ITT)		
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	0,0211	0,0044
Anemia	0,0169	0,0218
Ból pleców / kości	0,0506	0,0087
Nadciśnienie tętnicze	0,0211	0,0262
Hiperglikemia	0,0253	0,0087
Analiza wrażliwości (na podstawie wyników w populacji rejestracyjnej)		
Astenia	0,0261	0,0000
Ból pleców / kości	0,0435	0,0000
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	0,0348	0,0094
Nudności	0,0435	0,0094
Analiza wrażliwości (na podstawie wyników w populacji 12+)		
Anemia	[redacted]	[redacted]
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	[redacted]	[redacted]
Astenia	[redacted]	[redacted]
Ból pleców / kości	[redacted]	[redacted]
Podwyższony poziom bilirubiny	[redacted]	[redacted]
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	[redacted]	[redacted]
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]
Podniesiony poziom transferazy gamma-glutamylowej	[redacted]	[redacted]
Obniżony poziom limfocytów	[redacted]	[redacted]
Nudności	[redacted]	[redacted]
Trombocytopenia	[redacted]	[redacted]
Wymioty	[redacted]	[redacted]

Częstość zdarzeń niepożądanych dla SAC i CTH określono, zgodnie z poniższą tabelą, na podstawie danych prezentowanych w analizie ekonomicznej Trodelvy opublikowanej na stronie BIP AOTMiT w ramach zlecenia 50/2025 [11], w której prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia 3+, występujących u co najmniej 5% pacjentów leczonych SAC lub CTH) określono na podstawie metaanalizy badań TROPICS-02 oraz EVER-132-02.

Tabela 24.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie – SAC oraz CTH

Zdarzenie niepożądane	SAC	CTH
Anemia	0,115	0,044
Astenia	0,065	0,029
Biegunka	0,088	0,007
Leukopenia	0,212	0,182
Neutropenia	0,587	0,479

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Wprowadzenie

Dostosowany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia, dla których niezbędne jest określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby.

W ramach praz związanych z dostosowaniem modelu globalnego do warunków polskich przeprowadzono przeszukanie analiz ekonomicznych we wskazaniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi opublikowanych na stronie AOTMiT. Odnaleziono dwie analizy ekonomiczne (zlecenie 50/2025 [11] oraz zlecenie 21/2025 [12]), w których opublikowano przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. W związku z tym, że przeglądy w odnalezionych analizach wg zapisów wytycznych AOTMiT są aktualne, tj. nie minęło 5 lat od jego publikacji, nie przeprowadzono dodatkowego przeszukania w tym zakresie.

Opis odnalezionych / dostępnych danych w zakresie użyteczności pacjentów z rakiem piersi uwzględnionych stanach zdrowia znajduje się w rozdz. 3.4.2 (użyteczności na podstawie badania EMERALD) oraz w rozdz. 3.4.3 (dane literaturowe).

3.4.2. Użyteczności – dane z badania EMERALD

W niniejszym rozdziale opisano wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia wyznaczone na podstawie badania EMERALD. Opis w niniejszym rozdziale ma charakter uproszczony. Szczegóły pełnej analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego znajdują się w dokumencie technicznym do modelu globalnego [9].

W badaniu klinicznym EMERALD pomiaru jakości życia pacjentów dokonano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane zbierano na początku badania (w 15. dniu pierwszego cyklu), w 1. dniu każdego kolejnego cyklu leczenia oraz na końcu leczenia w każdej grupie terapeutycznej. W analizie uwzględniono dane z badania EMERALD przeliczone na wartości użyteczności z uwzględnieniem norm polskich (Golicki 2019 [13]).

Na podstawie danych surowych z badania EMERALD w ramach prac nad modelem globalnym przeprowadzono analizę regresji, w której do danych dopasowano model liniowy. Obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem dwóch modeli: model nasycony, który uwzględniał wszystkie czynniki uznane za prognostyczne dla wyników jakości życia oraz model krokowy uwzględniający

krokową redukcję nieistotnych zmiennych. Za czynniki predykcyjne uznano wiek, bazową użyteczność, liczbę wcześniejszych terapii stosowanych w chorobie zaawansowanej, występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ oraz status progresji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone przez autorów modelu globalnego wartości współczynników dla 2 modeli wyznaczających użyteczności dla stanów zdrowia dla populacji rejestracyjnej oraz populacji 12+ analizy z uwzględnieniem polskich norm użyteczności. W analizie podstawowej za modelem globalnym uwzględniono model regresji nasyconej, zaś model regresji krokowej uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz Ut_R).

Tabela 25.
Wartości współczynników modeli regresji wyznaczających wartości użyteczności – populacja rejestracyjna

Zmienna	Współczynnik regresji	Błąd standardowy
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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 26.
Wartości współczynników modeli regresji wyznaczających wartości użyteczności – populacja 12+

Zmienna	Współczynnik regresji	Błąd standardowy
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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 27.
Użyteczności stanów zdrowia w populacji rejestracyjnej – wartości uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa (regresja nasycona)	Analiza wrażliwości (regresja krokowa)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

Tabela 28.
Użyteczności stanów zdrowia w populacji 12+ – wartości uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa (regresja nasycona)	Analiza wrażliwości (regresja krokowa)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

3.4.3. Użyteczności – dane literaturowe

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych z badań odnalezionych w ramach przeszukania literatury.

W badaniu Lloyd 2006 zaprezentowano parametry służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia. Dzięki temu, uwzględniając wartość użyteczności w stanie brak progresji na poziomie 0,715 oraz wiek odpowiadający charakterystyce pacjentek z rozważanej populacji oszacowano użyteczność w stanie zdrowia progresja choroby. W tabeli poniżej przedstawiono zestaw parametrów wraz z wartościami pochodzącymi z badania Lloyd 2006.

Tabela 29.
Parametry i ich wartości pochodzące z badania Lloyd 2006 służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Stała	0,008871	0,31960
Wiek	0,02390	0,00695
Progresja choroby	-1,14770	0,10310

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności z odnalezionych badań.

Tabela 30.
Wartości użyteczności -dane literaturowe

Źródło	Odpowiedź na leczenie	Stabilna choroba	Progresja choroby	Metoda pomiaru / normy użyteczności	Populacja
Brown 2001 / Hulton 1996	0,84	0,62	0,33	SG	Badanie przeprowadzone wśród pielęgniarek onkologicznych
Launois 1997	0,81	0,75	0,65	SG	Badanie przeprowadzone wśród pielęgniarek onkologicznych
Lloyd 2006	0,715	0,587 *		SG	W badaniu wzięło udział 100 osób, które stanowiły reprezentatywną próbę profilu demograficznego Anglii i Walii
Hudgens 2014	0,782	0,697	0,679	EORTC QLQ-C30	Badanie kliniczne, w którym wzięło udział 1102 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi
Hudgens 2016	0,755	0,671	0,614	EORTC QLQ-C30 EQ-5D / brytyjskie	Badanie retrospektywne formularzy dokumentacji medycznej i przekrojowe badanie ankietowe pacjentów, obejmowało 788 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z 5 europejskich krajów (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)
Lambert-Obry 2016, 1. linia b.d.	0,730	0,620		EQ-5D-5L / Kanada	Badanie prospektywne nieinterwencyjne przeprowadzone 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
Lambert-Obry 2016, ≥ 2 linia b.d.	0,750	0,630			
Rugo 2018	0,736 / 0,712[a]	0,630 / 0,662[b]		EQ-5D	Pacjentki włączone do badania PA-LOMA-2, leczone palbocyklibem i letrozolem / samym letrozolem. Do badania włączane były pacjentki z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wcześniej nieleczone w zaawansowanym stadium.
Park 2023	0,82	0,80 / 0,79[c]	0,73[d]	EQ-5D-5L	Chore na przerzutowego raka piersi (N = 298, Korea Południowa)

* oszacowano przy uwzględnieniu średniego wieku pacjentek z analizowanej populacji docelowej
Uwzględnione stany zdrowia zdefiniowane w badaniach: a) zaawansowany rak piersi w trakcie terapii palbocyklibem / letrozolem, b) zaawansowany rak piersi po terapii palbocyklibem / letrozolem, c) stan wolny od progresji ogółem / wolny od progresji i choroba stabilna; d) przerzutowy rak piersi stan po progresji

Dodatkowo z danych literaturowych określono spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych danych w tym zakresie.

Tabela 31.
Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych – dane literaturowe

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	0,05	Telford et al. (2019); TA503; TA563
Anemia	0,12	TA503; TA563; Swinburn et al. (2010)
Astenia	0,12	Założono jak dla zmęczenia
Zmęczenie	0,12	TA495; Lloyd et al. (2006)
Ból pleców / kości	0,07	Telford et al. (2019)

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Podwyższone ciśnienie krwi	0,05	Założono jak dla zwiększonego poziomu trójglicerydów
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	0,05	Telford et al. (2019)
Hiperglikemia	0,05	Telford et al. (2019)
Nudności	0,01	Założono jak dla biegunki
Biegunka	0,01	TA563; Hudgens et al. (2016)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	0,00	TA503; TA563
Podwyższony poziom bilirubiny	0,05	Telford et al. (2019)
Zmęczenie	0,12	TA495; Lloyd et al. (2006)
Podniesiony poziom transferazy gamma-glutamylowej	0,05	Telford et al. (2019)
Obniżony poziom limfocytów	0,00	TA563
Trombocytopenia	0,07	Założono jak dla bólu w Telford et al. (2019)
Wymioty	0,01	Założono jak dla biegunki w TA495

3.4.4. Użyteczności – podsumowanie

Biorąc pod uwagę dostępne dane, w analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania EMERALD. Za przyjęciem takiego zestawu danych przemawia fakt, że wyniki jakości życia pochodzą z tego samego badania, z którego uzyskano dane o skuteczności. W kontekście dopasowania populacji daje to możliwość zwiększenia wiarygodności oszacowania wartości użyteczności. Jednocześnie jedynie wyniki badania EMERALD dostępne są w sposób umożliwiający uwzględnienie polskich norm użyteczności stanów zdrowia.

W celu zbadania wpływu przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy przeprowadzono analizy wrażliwości zakładające alternatywne dane w tym zakresie na podstawie danych literaturowych:

- z badania Lloyd 2006, stosowanego często w opracowaniach farmakoekonomicznych (Kisqali 288/2019, Piqray 130/2021, Enhertu 99/2022, Tukysa 135/2022, Trodelvy 50/2025 [11, 14–17]); w scenariuszu tym użyteczność stanu zdrowia przed progresją choroby określono w oparciu o bezpośrednie dane z badania Lloyd 2026, zaś użyteczność stanu zdrowia po progresji choroby określono przy zastosowaniu równania przedstawionego w badaniu,
- z badania Lloyd 2006 i EMERALD; w podejściu tym wartość bazową użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania EMERALD jako dane najlepiej odzwierciedlające użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej; ze względu na malejącą liczbę obserwacji w badaniu randomizowanym u pacjentów po progresji choroby użyteczności w stanie po progresji choroby wyznaczono na bazie równania przedstawionego w badaniu Lloyd 2006,
- z badania Hudgens 2016 stanowiącego największe z odnalezionych badań, przeprowadzone wśród 788 pacjentów (z 5 państw europejskich) z przerzutowym rakiem piersi, gdzie użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Jednocześnie za modelem globalnym w analizie uwzględniono następujące dodatkowe założenia:

- w analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności stanu zdrowia pacjentów, u których leki podawane są domięśniowo (fulwestrant) na bazie danych z badania brytyjskiego, w którym metodą TTO (metoda handlowania czasem) badana była użyteczność stanu zdrowia pacjentów z nowotworem z przerzutami do kości; przyjęta wartość wynosi -0,004 na każde podanie domięśniowe; brak uwzględnienia omawianej wartości uwzględniono w analizie wrażliwości;
- w analizie podstawowej zmiana użyteczności związana z wiekiem uwzględniona jest w modelu bazującym na wynikach badania EMERALD; w analizie wrażliwości uwzględniono dostosowanie użyteczności do wieku bazujące na danych dotyczących populacji ogólnej Polski (Golicki 2021 [18]);
- w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo spadek użyteczności u pacjentów stosujących chemioterapię kolejnej linii; wartość określono na bazie modelu globalnego w oparciu o dane z analiz ocenianych przez NICE; wyznaczona wartość uwzględniona w analizie wrażliwości wynosi -0,133,
- w scenariuszach analizy wrażliwości, w których użyteczności stanów PFS i/lub PD określono w oparciu o dane literaturowe, uwzględniono również dane literaturowe dotyczące spadku użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 32.
Użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie

Stan zdrowia / scenariusz	Analiza podstawowa (EMERALD, regresja nasycona)	Ut_R	Ut_L (Lloyd 2006)	Ut_EL (EMERALD, Lloyd 2006)	Ut_H (Hudgens 2016) *	Ut_IM	Ut_A	Ut_CTH
Populacja rejestracyjna								
Brak progresji	[redacted]	[redacted]	0,7150	0,9021	0,6710	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progresja choroby	[redacted]	[redacted]	0,5873	0,5589	0,6140	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności związany z wiekiem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Dane polskie opisane w Tabela 33	[redacted]
Spadek użyteczności związany z AEs	[redacted]	[redacted]	Tabela 31	Tabela 31	Tabela 31	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja 12+								
Brak progresji	[redacted]	[redacted]	j.w.	j.w.	j.w.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Progresja choroby	[redacted]	[redacted]	j.w.	j.w.	j.w.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności związany z wiekiem	[redacted]	[redacted]	j.w.	j.w.	j.w.	[redacted]	Dane polskie opisane w Tabela 33	[redacted]
Spadek użyteczności związany z AEs	[redacted]	[redacted]	j.w.	j.w.	j.w.	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Stan zdrowia / scenariusz	Analiza podstawowa (EMERALD, regresja nasycona)	Ut_R	Ut_L (Lloyd 2006)	Ut_EL (EMERALD, Lloyd 2006)	Ut_H (Hudgens 2016) *	Ut_IM	Ut_A	Ut_CTH
Obie populacje								
Spadek użyteczności związany z podaniem IM	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Spadek użyteczności związany z CTH	-	-	-	-	-	-	-	-0,113

AEs – zdarzenia niepożądane; IM – podanie domięśniowe; CTH – chemioterapia
* jako że u większego odsetka pacjentów w badaniu EMERALD u pacjentów uzyskano stabilizację choroby (spośród pacjentów bez progresji choroby), w analizie przyjęto wartość jak dla stanu *choroba stabilna*

W analizie kosztów konsekwencji przyjęto wartość użyteczności jak dla stanu zdrowia brak progresji, tj. [redacted] w populacji rejestracyjnej oraz [redacted] w populacji 12+. Wartość ta ma charakter techniczny i jest konieczna do policzenia wartości CUR dla porównywanych interwencji. Ze względu na metodykę analizy, przyjęcie innej wartości nie wpływa na wyniki i wnioski analizy kosztów-konsekwencji.

Tabela 33.
Dostosowanie użyteczności do wieku – dane polskie

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
16-17	1,00	1,00	1,00
18-24	0,98	0,99	0,98
25-44	0,97	0,98	0,97
45-54	0,92	0,95	0,92
55-64	0,91	0,89	0,91
65-74	0,85	0,88	0,85
75+	0,75	0,78	0,75

3.5. Kolejne linie leczenia

W analizie uwzględniono stosowanie leczenia kolejnej linii u pacjentów po progresji choroby. U pacjentów po wystąpieniu progresji choroby (różnica między krzywymi OS i PFS) naliczane są koszty hormonoterapii. Jednocześnie koszty kolejnej linii terapii u pacjentów stosujących CTH naliczane są zgodnie z krzywą TCD (różnica między krzywymi OS i TCD), zgodnie ze zdefiniowaną strukturą modelu.

Odsetki pacjentów stosujących terapię kolejnej linii (chemioterapię lub hormonoterapię) zdefiniowano w oparciu o dane z badania EMERALD, jak w modelu globalnym. Rodzaj chemioterapii / hormonoterapii stosowanej u pacjentów określono w oparciu o dane z badania EMERALD (w celu zachowania spójności danych) z ewentualną modyfikacją związaną z dostępnością terapii (ewerolimus nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka piersi; w analizie jego udziały rozłożono proporcjonalnie pomiędzy inne leki).

Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie.

Tabela 34.
Udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia

Grupa leków	Lek	Udziały w ramieniu ELA	Udziały w ramieniu HTH
Populacja rejestracyjna			
Odsetek pacjentów, u których stosowane jest leczenie		[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	Kapecytabina	[redacted]	[redacted]
	Doksorubicyna	[redacted]	[redacted]
	Paklitaksel	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	Eksemestan	[redacted]	[redacted]
	Fulwestrant	[redacted]	[redacted]
Populacja 12+			
Odsetek pacjentów, u których stosowane jest leczenie		[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	**Kapecytabina**	[redacted]	[redacted]
	Doksorubicyna	[redacted]	[redacted]
	Paklitaksel	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	**Eksemestan**	[redacted]	[redacted]
	Fulwestrant	[redacted]	[redacted]

3.6. Dawkowanie

3.6.1. Elacestrant

Dawkowanie interwencji ocenianej przyjęto zgodnie z zapisami ChPL Orserdu [1]. Zgodnie z nimi zalecana (maksymalna) dawka to 345 mg (jedna tabletka 345 mg), raz na dobę. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ChPL zaleca zmniejszenie stosowanej dawki elacestrantu do dawki 258 mg (trzy tabletki 86 mg). Jeżeli konieczne byłoby dalsze zmniejszenie dawki poniżej 258 mg raz na dobę, należy zaprzestać podawania produktu Orserdu.

Zgodnie z danymi z modelu globalnymi mediana RDI u pacjentów stosujących elacestrant wynosi w badaniu EMERALD 100% w populacji ITT i z tego względu w analizie podstawowej nie uwzględniono zmniejszenia dawki elacestrantu. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zróżnicowane koszty leku w tabletkach 345 mg i 86 mg, w analizie wrażliwości uwzględniono odsetek pacjentów, u których możliwe jest zmniejszenie dawki leku. Wartość analizowanego parametru określono w oparciu o dane z analizy klinicznej dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki. Omawiana wartość wynosi 3,0% w populacji ITT badania EMERALD oraz 5,2% w populacji rejestracyjnej. Jako że w analizie podstawowej nie uwzględniono potencjalnego zmniejszenia dawki elacestrantu, w analizie wrażliwości przyjęto wartość maksymalną wynoszącą 5,2%.

Tabela 35.
Ogólny profil bezpieczeństwa ELA w badaniu EMERALD

Punkt końcowy	n	N	Odsetek
Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi			
AE stopnia 3. lub 4.	64	237	27,0%
TRAE stopnia 3. lub 4.	17		7,2%
AE prowadzące do redukcji dawek leku	7		3,0%
Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie ESR1			
AE stopnia 3. lub 4.	32	115	27,8%
TRAE stopnia 3. lub 4.	10		8,7%
AE prowadzące do redukcji dawek leku	6		5,2%
TRAE prowadzące do redukcji dawek leku	5		4,3%

TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*)

Tabela 36.
Dawkowanie ELA uwzględnione w analizie

Dawkowanie	Dawka / podanie	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości, scenariusz DOSE_ELA
Podstawowe	345 mg (1 tabl. po 345 mg)	100%	94,8%
Zmodyfikowane (zmniejszone)	258 mg (3 tabl. po 86 mg)	0%	5,2%

3.6.2. Pozostałe leki

Dawkowanie SAC określono zgodnie z zapisami programu lekowego B.9.FM.

Dawkowanie pozostałych leków uwzględnionych w analizie określono na podstawie wytycznych PTOK dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi [19], zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej Trodelvy [11].

Schematy dawkowania komparatorów uwzględnionych w obliczeniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37.
Dawkowanie pozostałych leków uwzględnione w analizie

Lek	Droga podania	Dawka / podanie	Dni podania
SAC	Dożylnie	10 mg/kg m.c.	Dzień 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu
FULV	Domięśniowo	500 mg	Dzień 1., 14. i 28., a następnie co 28 dni
Eksemestan	Doustnie	25 mg (1 tabl.)	Codziennie
Anastrozol	Doustnie	1 mg (1 tabl.)	Codziennie
Letrozol	Doustnie	2,5 mg (1 tabl.)	Codziennie
Tamoksyfen	Doustnie	20 mg (1 tabl.)	Codziennie
Kapecytabina	Doustnie	1050 mg/m^2	2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni
Winorelbina	Dożylnie	25 mg/m^2	Dzień 1. co 7 dni
Doksorubicyna	Dożylnie	67,5 mg/m^2	Dzień 1. co 21 dni
Paklitaksel	Dożylnie	80 mg/m^2	Dzień 1. co 7 dni

3.7. Koszty

Informacje o cenie produktu leczniczego Orserdu (elacestrant) otrzymano od Zamawiającego. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Realne ceny leków refundowanych stosowanych aktualnie w populacji docelowej określono:

- bezpośrednio na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [20] w przypadku leków finansowanych w refundacji aptecznej,
- na podstawie komunikatu DGL [21] w przypadku leków z katalogu chemioterapii oraz
- w oparciu o dane z przetargów publicznych na zakup leków zagregowane w ramach serwisu IKAR pro [22] w przypadku SAC refundowanego w ramach programu lekowego B.9.FM.

Koszty związane z podaniem leków, badaniem mutacji ESR1, monitorowaniem w trakcie leczenia i po jego przerwaniu oraz koszty opieki paliatywnej wyznaczono w oparciu o wartości punktowe odpowiednich świadczeń określone na podstawie obowiązujących Zarządzeń Prezesa NFZ oraz aktualnej wyceny punktu. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2024 raportowanej w Statystykach NFZ [23] oraz aktualnej wyceny punktu.

Wycenę punktu dla analizowanych świadczeń określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [24] z 14 kwietnia 2026 roku dotyczących kontraktów zawartych na rok 2026 dla odpowiednich zakresów świadczeń. Szczegółowe dane w tym zakresie dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym na arkuszu ‘HTAC_Polish Costs’ w sekcji ‘Wycena punktu z Informatora o umowach NFZ’, zaś w kolejnych rozdziałach niniejszego dokumentu przedstawiono wyłącznie oszacowaną na ich podstawie wycenę punktu.

Szczegółowe dane oraz metodyka oszacowań kosztowych dostępna jest w modelu na arkuszach ‘Cost Inputs’, ‘HTAC_Polish Costs’ oraz ‘HTAC_CCA’. W poniższych rozdziałach przedstawiono podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie.

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. ELACESTRANT

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.7.1.2. KOSZTY JEDNOSTKOWE LEKÓW STOSOWANYCH W RAMACH HTH I CTH

Leki z wykazu otwartego

Inhibitory aromatazy, tj. anastrozol, letrozol, eksemestan oraz tamoksyfen stosowane w ramach HTH i w kolejnych liniach leczenia refundowane są w ramach wykazu otwartego i wydawane nieodpłatnie w przypadku pacjentów powyżej 65 r.ż. (w ramach listy darmowych leków dla seniorów) lub bezpłatnie do wysokości limitu w przypadku pacjentów do 65 r.ż. (odpłatność 0%).

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej (około 62 lata, rozdz. 3.1) oraz średni czas trwania terapii HTH w modelu (około 4 miesiące), w obliczeniach przyjęto, że leki z wykazu otwartego wydawane są pacjentkom z odpłatnością 0%, co oznacza, że pacjentki mogą partycypować w kosztach HTH, pokrywając ewentualną różnicę między ceną detaliczną a limitem finansowania.

Koszy jednostkowe wyznaczono na podstawie cen preparatów zawierających analizowane substancje zgodnie z aktualnym Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [20] oraz danych sprzedażowych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych jednostek (dostępnych za pośrednictwem serwisu IKAR pro [22]), na podstawie których oszacowano średnie realne koszty jednostkowe leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane.

Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych zgodnie z powyższą metodyką przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach hormonoterapii

Substancja	Jednostka	Odpłatność NFZ	Odpłatność świadczeniobiorcy
Eksemestan	mg	0,07 zł	0,03 zł
Anastrozol	mg	1,74 zł	0,33 zł
Letrozol	mg	0,69 zł	0,06 zł
Tamoksyfen	mg	0,03 zł	0,00 zł

Leki z katalogu chemioterapii

Fulwestrant stosowany w ramach HTH oraz leki stosowane w ramach CTH i w kolejnych liniach leczenia 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 komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [21] - koszy jednostkowe za mg substancji czynnej określono jako średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne były dane. 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). Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się w dostosowywanym modelu na arkuszu 'HTAC_Polish Costs'.

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

Tabela 41.
Koszty jednostkowe leków z katalogu chemioterapii

Substancja	Jednostka	Limit finansowania	Komunikat DGL	Wartość w analizie
FULV	mg	1,05 zł	0,47 zł	0,47 zł
Winorelbina	mg	2,29 zł	2,13 zł	2,13 zł
Kapecytabina	mg	0,0073 zł	0,0028 zł	0,0028 zł
Doksorubicyna	mg	1,21 zł	0,72 zł	0,72 zł
Paklitaksel	mg	0,53 zł	0,39 zł	0,39 zł

3.7.1.3. HTH

Łącząc koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach HTH (rozdz. 3.7.1.2) z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.6.2 wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych substancji w przeliczeniu na cykl w modelu (28 dni), zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 42.
Koszty leków stosowanych w ramach HTH w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent
FULV	Cykl 1: 474,36 zł Cykl 2+: 237,18 zł	Cykl 1: 474,36 zł Cykl 2+: 237,18 zł
Eksemestan	48,56 zł	71,41 zł
Anastrozol	48,74 zł	57,93 zł
Letrozol	48,59 zł	53,05 zł
Tamoksyfen	18,98 zł	18,98 zł

Następnie kompilując odsetki przedstawione w rozdz. 2.4 (Tabela 3) z oszacowanymi powyżej kosztami leków wyznaczono średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu (28 dni), zgodnie z poniższymi tabelami.

Tabela 43.
Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza podstawowa, populacja rejestracyjna

Substancja	Koszt leku / cykl		Odsetek pacjentów	Średni koszt HTH / cykl	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
FULV	474,36 zł / 237,18 zł*	474,36 zł / 237,18 zł*	72,73%	358,24 zł / 185,75 zł*	363,48 zł / 190,98 zł*
Eksemestan	48,56 zł	71,41 zł	27,27% x 76,67%		
Anastrozol	48,74 zł	57,93 zł	27,27% x 13,33%		
Letrozol	48,59 zł	53,05 zł	27,27% x 10,00%		
Tamoksyfen	18,98 zł	18,98 zł	0,00%		

* W cyklu 1. / cyklach 2+

Tabela 44.
Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza podstawowa, populacja 12+

Substancja	Koszt leku / cykl		Odsetek pacjentów	Średni koszt HTH / cykl	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
FULV	474,36 zł / 237,18 zł*	474,36 zł / 237,18 zł*	71,60%	353,46 zł / 183,63 zł*	358,99 zł / 189,16 zł*
Eksemestan	48,56 zł	71,41 zł	28,40% x 78,26%		
Anastrozol	48,74 zł	57,93 zł	28,40% x 13,04%		
Letrozol	48,59 zł	53,05 zł	28,40% x 8,70%		
Tamoksyfen	18,98 zł	18,98 zł	0,00%		

* W cyklu 1. / cyklach 2+

Tabela 45.
Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza wrażliwości, scenariusz HTH

Substancja	Koszt leku / cykl		Odsetek pacjentów	Średni koszt HTH / cykl	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
FULV	474,36 zł / 237,18 zł*	474,36 zł / 237,18 zł*	61,86%	310,47 zł / 163,75 zł*	314,49 zł / 167,77 zł*
Eksemestan	48,56 zł	71,41 zł	33,02% x 33,33%		
Anastrozol	48,74 zł	57,93 zł	33,02% x 33,33%		
Letrozol	48,59 zł	53,05 zł	33,02% x 33,33%		
Tamoksyfen	18,98 zł	18,98 zł	5,12%		

* W cyklu 1. / cyklach 2+

3.7.1.4. CTH

Łącząc koszty leków stosowanych w ramach CTH (rozdz. 3.7.1.2) z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.6.2 wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych interwencji w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46.
Koszty leków stosowanych w ramach CTH w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja	Koszt leku / cykl
Kapecytabina	195,81 zł
Winorelbina	383,66 zł
Doksorubicyna	116,96 zł
Paklitaksel	226,65 zł

Następnie kompilując odsetki przedstawione w rozdz. 2.4 (Tabela 5) z oszacowanymi powyżej kosztami leków wyznaczono średni koszt CTH w przeliczeniu na cykl w modelu (28 dni), zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 47.
Średni koszt CTH w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja	Koszt leku / cykl	Odsetek pacjentów	Średni koszt CTH / cykl
Kapecytabina	195,81 zł	39,4%	220,61 zł
Winorelbina	383,66 zł	15,1%	
Doksorubicyna	116,96 zł	16,0%	
Paklitaksel	226,65 zł	29,5%	

Łącząc oszacowane powyżej koszty leków z kosztami ich podania (patrz Tabela 53) określono całkowite koszty leczenie z zastosowaniem analizowanych substancji, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 48.
Koszty terapii stosowanych w ramach CTH w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja	Koszt leku / cykl	Koszt podania / cykl	Łączny koszty terapii / cykl
Kapecytabina	195,81 zł	0,00 zł	195,81 zł
Winorelbina	383,66 zł	2 917,20 zł	3 300,86 zł
Doksorubicyna	116,96 zł	972,40 zł	1 089,36 zł
Paklitaksel	226,65 zł	2 917,20 zł	3 143,85 zł

W oszacowaniu średniego kosztu CTH wykorzystano listę leków oraz ich udziały określone na podstawie badania Duchnowska 2026, które stanowi wiarygodne źródło danych w tym zakresie. Niemniej jednak 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 winorelbiny. 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 49.
Średni koszt CTH w przeliczeniu na cykl w modelu – wartości uwzględnione w analizie

Wariant	Łączny koszty terapii / cykl*
Analiza podstawowa	1 675,82 zł
Scenariusz C_CTH_1	195,81 zł
Scenariusz C_CTH_2	3 300,86 zł

* Obejmuje koszty leków i ich podania

3.7.1.5. SAC

Sacytuzumab gowitekan finansowany jest w programie lekowym B.9.FM, a jego koszt w całości pokrywa płatnik publiczny. Koszt SAC określono na podstawie zidentyfikowanych przetargów publicznych na zakup leków dostępnych za pośrednictwem serwisu IKAR pro [22].

W począwszy od 1 października 2025 roku obowiązuje kolejna decyzja refundacyjna dla tego leku, a w przetargach widoczna jest obniżka ceny po jej wejściu. W związku z tym koszt SAC określono na podstawie najnowszych odnalezionych zamówień publicznych z datą po wejściu nowej decyzji refundacyjnej. Zidentyfikowano 4 takie przetargi, na podstawie których określono średnie koszt jednostkowy SAC ważone ilością jednostek zamówionych w danym przetargu. Ponadto sprawdzono, czy tak określony koszty jednostkowy nie jest wyższy niż obowiązujący limit finansowania.

Szczegółowe dane oraz obliczenia dostępne są w załączonym modelu na arkuszu ‘HTAC_Polish Costs’ w sekcji ‘Koszty jednostkowe leków > Przetargi, a ich podsumowanie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Koszt jednostkowy SAC

Substancja	Jednostka	Limit finansowania	Przetargi	Wartość w analizie
SAC	mg	20,21 zł	13,20 zł	13,20 zł

Łącząc oszacowany powyżej koszt jednostkowy z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.6.2 wyznaczono koszty leczenia SAC w przeliczeniu na cykl w modelu (28 dni), zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 51.
Koszty SAC w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja	Koszt leku / cykl
SAC	25 476,52 zł

3.7.2. Koszty podania

W celu określenia kosztów podania leków przyjęto, że:

- podanie leków doustnych nie generuje kosztu podania, a lek wydawany jest pacjentowi w ramach wizyt monitorujących;
- domięśniowe podanie FULV odbywa się w ramach świadczenia *Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, która dedykowana jest podaniu leków w formie parenteralnej;
- podanie dożylnych leków stosowanych w ramach CTH realizowane jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków;*
- dożylne podanie SAC realizowane jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.

Koszty ww. świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 71/1015/DGL z późn. zm. [25] oraz Zarządzenia Nr 9/2025/DGL z późn. zm. [26] oraz aktualnej wyceny świadczeń dotyczących chemioterapii / programu B.9.FM i zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Chemioterapia	5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313,00	1,87 zł	585,31 zł
	5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,87 zł	729,30 zł
Programy lekowe	5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,87 zł	909,95 zł

Łącząc oszacowany powyżej koszty jednostkowe świadczeń zwianych z podaniem leków, z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.6.2, wyznaczono koszty podania leków uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na cykl w modelu (28 dni), zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 53.
Koszty podania leków uwzględnionych w analizie

Lek	Droga podania	Koszt podania / cykl
ELA	Doustnie	0,00 zł
SAC	Dożylnie	2 426,53 zł
FULV	Domięśniowo	Cykl 1: 1 170,62 zł Cykl 2+: 585,31 zł
Anastrozol	Doustnie	0,00 zł
Letrozol	Doustnie	0,00 zł
Eksemestan	Doustnie	0,00 zł
Tamoksyfen	Doustnie	0,00 zł
Kapecytabina	Doustnie	0,00 zł
Winorelbina	Dożylnie	2 917,20 zł
Doksorubicyna	Dożylnie	972,40 zł
Paklitaksel	Dożylnie	2 917,20 zł

3.7.3. Koszt badania mutacji ESR1

Zgodnie z ChPL Orserdu kwalifikacja pacjentów do leczenia ELA powinna odbywać się na podstawie obecności aktywującej mutacji genu ESR1 w próbkach osocza, potwierdzonej przy użyciu urządzenia do diagnostyki in vitro z certyfikatem CE [1]. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego kwalifikacja do leczenia ELA wymaga potwierdzenia mutacja w genie ESR1 na podstawie materiału tkankowego lub próbki krwi/osocza (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej).

Jako że ryczałt za diagnostykę w PL nie obejmuje badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do PL (z wyjątkiem programów dotyczących leczenia chorób hematoonkologicznych, w przypadku których badania genetyczne są finansowane w ramach ryczałtu) [26], podjęto próbę oszacowania kosztu badania mutacji ESR1.

Badania genetyczne finansowane są w ramach katalogu świadczeń szpitalnych, który obejmuje 3 kategorie badań, tj. podstawowe, złożone i zaawansowane badanie genetyczne. Koszty jednostkowe tych świadczeń wyznaczone na podstawie wartości punktowej zgodnej z Zarządzeniem Nr 101/2025/DSOZ z późn. zm. [27] oraz aktualnej wyceny punktu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Koszty jednostkowe świadczeń dotyczących badań genetycznych w chorobach nowotworowych – świadczenia szpitalne do sumowania (katalog 1c)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	1,87 zł	1 216,80 zł
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1,87 zł	2 433,60 zł
5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	1,87 zł	4 563,47 zł

Zakres badań finansowanych w ramach powyższych świadczeń jest następujący:

- 'Podstawowe badanie genetyczne' dotyczy analizy jednej lub kilku mutacji (wykrywanych w od 1 do 6 amplikonów) metodą PCR,
- 'Złożone badanie genetyczne' obejmuje analizę kilkudziesięciu mutacji metodą PCR lub analizę od 6 do 40 amplikonów metodą NGS,
- 'Zaawansowane badanie genetyczne' dotyczy oceny profilu ekspresji genów GEP (ang. *Gene Expresion Profiling*) lub analizy powyżej 40 amplikonów metodą NGS [27].

Do dalszych oszacowań kosztu badania mutacji uwzględniono koszt świadczenia 'Złożone badanie genetyczne', które wydaje się optymalne w przypadku badania mutacji ESR1.

Jako że świadczenia opisane powyżej zostały ujęte w katalogu świadczeń do sumowania, do ich rozliczenia konieczne jest wykazanie świadczenia związanego z pobraniem materiału do badania z katalogu świadczeń odrębnych (umożliwiających rozliczenie w trybie ambulatoryjnym) lub hospitalizacji w ramach grup JGP. Możliwość rozliczenia badań genetycznych materiału świeżego (tj. z pobranych próbek krwi) w trybie ambulatoryjnym jest ograniczona do nowotworów BRCA-zależnych. W przypadku badań materiału tkankowego zarchiwizowanego w postaci bloczka parafinowego ograniczenia takie nie występują. Ponadto w katalogu grup JGP zidentyfikowano 3 grupy, w ramach których możliwe jest pobranie próbki do badań genetycznych: biopsję tkankową potencjalnie można rozliczyć w ramach grup *J05 Średnia chirurgia piersi* oraz *J06 Mała chirurgia piersi*, natomiast biopsję płynną w grupie *J08 Choroby piersi złośliwe*.

Koszty jednostkowe analizowanych świadczeń wyznaczone na podstawie wartości punktowej zgodnej z Zarządzeniem Nr 101/2025/DSOZ z późn. zm. oraz aktualnej wyceny punktu oraz szczegółowa metodyka obliczeń dostępne są na arkuszu 'HTAC_Polish Costs' w sekcji 'Koszt badania mutacji'. Podsumowanie oszacowań kosztu badania mutacji genu ESR1 w zależności od trybu wykonania świadczenia (ambulatoryjny vs szpitalny) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 55.
Podsumowanie oszacowań kosztu badania mutacji genu ESR1 w zależności trybu wykonania świadczenia

Tryb świadczeń	Procedura	Świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Średni koszt procedury
Ambulatoryjny	Badanie mutacji ESR1	Złożone badanie genetyczne	2 433,60 zł	2 433,60 zł
	Biopsja tkankowa	Badanie genetyczne materiału archiwalnego	0,00 zł	0,00 zł*

Tryb świadczeń	Procedura	Świadczenie	Koszt jednostkowy świadczenia	Średni koszt procedury
	Biopsja płynna	Badanie genetyczne materiału świeżego	0,00 zł	
		Koszt łączny		**2 433,60 zł**
Szpitalny	Badanie mutacji ESR1	Złożone badanie genetyczne	2 433,60 zł	2 433,60 zł
	Biopsja tkankowa	Grupa J05	2 697,96 zł	1 799,42 zł**
		Grupa J06	1 243,05 zł	
	Biopsja płynna	Grupa J08 – hospitalizacja 0-dniowa	1 171,80 zł	
		Grupa J08 – hospitalizacja 1-dniowa	2 084,87 zł	
		Koszt łączny		**4 233,02 zł**

* Średni koszt analizowanych świadczeń
** Średni koszt analizowanych grup JGP

Alternatywnie istnieje możliwość rozliczenia badań molekularnych w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie wykonywanych w trybie ambulatoryjnym [28].

Tabela 56.
Koszt kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych – katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	532,51	1,83 zł*	975,94 zł

* Dla zakresu świadczeń 'Badania genetyczne' (kod zakresu: 11.1210.053.02)

Ostatecznie w analizie uwzględniono następujące warianty oszacowania kosztu:

- w analizie podstawowej w ramach świadczenia 'Złożone badanie genetyczne' w trybie ambulatoryjnym;
- w analizie wrażliwości:
  - brak dodatkowego kosztu mutacji (w sytuacji, gdy możliwe będzie wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – scenariusz C_ESR1_1;
  - w ramach świadczenia 'Złożone badanie genetyczne' w trybie szpitalnym, co odpowiada maksymalnemu z oszacowanych kosztów – scenariusz C_ESR1_2.

W analizie nie uwzględniono scenariusza zakładającego wycenę kosztu badania mutacji na podstawie świadczenia *Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych* – koszt ten mieści się w zakresie kosztów testowanych w analizie wrażliwości. Podsumowanie założeń dotyczących kosztu badania mutacji genu ESR1 uwzględnionego w analizie wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 57.
Koszt badania mutacji genu ESR1

Wariant obliczeń	Koszt	Uzasadnienie
Analiza podstawowa	2 433,60 zł	Świadczenie 'Złożone badanie genetyczne', tryb ambulatoryjny
AW, scenariusz C_ESR1_1	0,00 zł	Brak dodatkowego kosztu, wykorzystanie badania wykonanego wcześniej
AW, scenariusz C_ESR1_2	4 233,02 zł	Świadczenie 'Złożone badanie genetyczne', tryb szpitalny

Oszacowany powyżej koszt badania jest w modelu zwiększany poprzez dzielenie przez odsetek pacjentów z mutacją ESR1 określony na 37,3% w populacji rejestracyjnej oraz 48,6% w populacji 12+, zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w analizie wpływu na budżet [29]. Dzięki temu w obliczeniach uwzględniony jest koszt badania mutacji odnoszący się do wszystkich pacjentów poddanych testowi, również tych, którzy ostatecznie nie zostaną włączeni do leczenia ELA z uwagi brak wymaganej przy kwalifikacji do leczenia mutacji. Koszt badania mutacji uwzględniony jest na początku horyzontu czasowego wyłącznie w obliczeniach dla ELA.

Koszt badania mutacji genu ESR1 uwzględniający odsetek pacjentów z mutacją ESR1 w zależności od wariantu obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 58.
Koszt badania mutacji genu ESR1 uwzględniony w analizie

Wariant obliczeń	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów z mutacją ESR1	Koszty uwzględniony w obliczeniach
Koszt w populacji rejestracyjnej			
Analiza podstawowa	2 433,60 zł	37,3%	6 526,65 zł
AW, scenariusz C_ESR1_1	0,00 zł		0,00 zł
AW, scenariusz C_ESR1_2	4 233,02 zł		11 352,50 zł
Koszt w populacji 12+			
Analiza podstawowa	2 433,60 zł	48,6%	5 003,35 zł
AW, scenariusz C_ESR1_1	0,00 zł		0,00 zł
AW, scenariusz C_ESR1_2	4 233,02 zł		8 702,85 zł

3.7.4. Koszty monitorowania

3.7.4.1. W TRAKCIE LECZENIA

Aktualnie w programie lekowym B.9.FM dla chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- nie jest dostępne leczenie elacestrantem. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, badania diagnostyczne wykonywane w ramach kwalifikacji i monitorowania terapii dla wnioskowanego wskazania nie różnią się istotnie od aktualnie uwzględnionych w programie dla leczenia z zastosowaniem inhibitorów CDK 4/6, alpelisybu, talazoparybu, tukatynibu, pembrolizumabu, olaparybu lub kapiwasertybu.

W związku z tym, w obliczeniach koszt monitorowania terapii ELA określono na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu lub kapiwasertybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi*. Analogicznie wyceniono koszty monitorowania w trakcie leczenia SAC, tj. na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu*.

Ryczałt roczny tych świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. [26].

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie w zakresie kosztów monitorowania leczenia z zastosowaniem ELA i SAC w ujęciu rocznym i 28-dniowym (w przeliczeniu na cykl w modelu).

Tabela 59.
Koszt monitorowania leczenia w PL B.9.FM

Interwencja	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / cykl
ELA	5.08.08.0000131	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu lub kapiwasertybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi	3 218,00	1,87 zł	6 016,23 zł	461,20 zł
SAC	5.08.08.0000184	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu	4 845,00	1,87 zł	9 058,00 zł	694,38 zł

W analizie przyjęto upraszczająco, że monitorowanie leczenia CTH i HTH 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 71/2025/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. [25].

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie w zakresie kosztu monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH/HTH uwzględnionego w analizie.

Tabela 60.
Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH/HTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,87 zł	505,65 zł	232,58 zł

3.7.4.2. PO PRZERWANIU LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszty monitorowania stanu pacjentów, którzy przerwali leczenie. Zużycie świadczeń opieki medycznej w zależności od wystąpienia progresji choroby po przerwaniu leczenia określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla preparatu Truqap (kapiwasertyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HR+ HER2- do zlecenia 21/2025 [12]. W analizie przyjęto, że w ramach monitorowania stanu zdrowia po przerwaniu leczenia odbywają się wizyty ambulatoryjne (obejmujące wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych) oraz badania tomografii komputerowej (TK). Zakładana częstość tych świadczeń to:

- wizyta ambulatoryjna co 3 mies. / 2 mies. w przypadku pacjentów przed / po progresji choroby,
- badanie TK co 6 mies. / 3 mies. w przypadku pacjentów przed / po progresji.

Na podstawie powyższych założeń, określono zużycie świadczeń medycznych w ramach monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia ELA / HTH w przeliczeniu na cykl modelu przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Zużycie świadczeń medycznych w ramach monitorowania po przerwaniu leczenia w przeliczeniu na cykl w modelu

Świadczenie	Przed progresją	Po progresji
Ambulatoryjna wizyta specjalistyczna	0,31	0,46
Badanie TK	0,15	0,31

Przyjęto, że wizyta u specjalisty będzie odbywała się w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12), natomiast tomografia komputerowa w ramach badań TK innej okolicy anatomicznej z / bez wzmocnienia kontrastowego. Wartość punktową tych świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. [30].

Szczegółowe koszty jednostkowe świadczeń dostępne są na arkuszu 'HTAC_Polish Costs' w sekcji 'Koszty stanów zdrowia', zaś podsumowanie oszacowanego średniego kosztu monitorowania na cykl w modelu w zależności od wystąpienia progresji choroby po przerwaniu leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 62.
Koszty monitorowania stanu zdrowia po przerwaniu leczenia w zależności od wystąpienia progresji

Stan zdrowia	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Zużycie	Koszt / cykl
Przed progresją	Wizyta AOS	141,53 zł	0,31	115,04 zł
	Badanie TK	467,26 zł	0,15	
Po progresji	Wizyta AOS	141,53 zł	0,46	208,38 zł
	Badanie TK	467,26 zł	0,31	

3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla zdarzeń niepożądanych przedstawionych w rozdz. 3.2.2 wyznaczono koszty ich leczenia. W obliczeniach przyjęto, że leczenie zdarzeń stopnia 3. lub 4. wymaga hospitalizacji na oddziale szpitalnym. W celu określenia kosztów analizowanych zdarzeń niepożądanych zidentyfikowano grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji pacjenta, u którego wystąpiło dane zdarzenie (z analizy wykluczono grupy dedykowane pacjentom pediatrycznym).

Koszt hospitalizacji w ramach wytypowanych grup JGP wyznaczono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2024 raportowanej w Statystykach NFZ oraz aktualnej wyceny punktu

dla odpowiednich zakresów świadczeń. W przypadku astenii oraz podwyższonego poziomu trójglicerydów (hipertrójglicerydemii), podwyższonego poziomu bilirubiny, zmęczenia, podniesionego poziomu transferazy gamma-glutamylowej oraz wymiotów nie odnaleziono grup JGP dedykowanych leczeniu pacjentów z tymi rozpoznaniami. W związku z tym koszt leczenia tych zdarzeń określono jako średni koszt leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych i uwzględnionych w analizie (przy czym do średniej daną grupę JGP wliczano tylko jeden raz).

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych dostępne są załączonym pliku obliczeniowym na arkuszu 'HTAC_Polish Cost' w sekcji 'Koszty zdarzeń niepożądanych', zaś ich podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 63.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt [zł]
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	8 100,68
Anemia	11 822,34
Astenia	5 834,51
Ból pleców / kości	2 320,03
Nadciśnienie tętnicze	5 281,51
Podwyższony poziom trójglicerydów we krwi (hipertrójglicerydemia)	5 834,51
Hiperglikemia	6 794,08
Nudności	4 407,36
Biegunka	4 407,36
Leukopenia	1 436,63
Neutropenia	7 940,56
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	8 100,68
Podwyższony poziom bilirubiny	5 834,51
Zmęczenie	5 834,51
Podniesiony poziom transferazy gamma-glutamylowej	5 834,51
Obniżony poziom limfocytów	11 822,34
Trombocytopenia	11 822,34
Wymioty	5 834,51

3.7.6. Koszty kolejnych linii leczenia

Zgodnie z danymi prezentowanymi w rozdz. 3.5 w ramach kolejnych linii leczenia w analizie uwzględniono CTH (tj. kapecytabinę i paklitaksel) oraz HTH (tj. eksemestan i fulwestrant). Koszty leczenia tymi substancjami, wyznaczone jako suma kosztów leków (Tabela 38 oraz Tabela 35) oraz kosztów ich podania (Tabela 53), przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto zgodnie z metodyką oszacowań kosztów kolejnych linii w modelu określono średnie długości terapii z zastosowaniem analizowanych interwencji – przyjęto wartości określone przez autorów modelu globalnego na

podstawie odpowiednich ChPL [9]. Podsumowanie danych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 64.
Koszty leków stosowanych w kolejnej linii leczenia

Grupa leków	Lek	Koszt leczenia / cykl*		Długość terapii	
		Populacja rejestracyjna	Populacja 12+	Liczba dni	Liczba 28-dniowych cykli
Chemioterapia	Kapecytabina	195,81 zł	196,38 zł	95,50	3,41
	Paklitaksel	3 143,85 zł	3 144,51 zł	112,70	4,03
Hormonoterapia	Eksemestan	48,56 zł / 71,41 zł**	48,56 zł / 71,41 zł**	168,00	6,00
	Fulwestrant	822,49 zł***	822,49 zł***	197,84	7,07

* Obejmuje koszty leków i ich podania
** Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent
*** Upraszczająco uwzględniono koszty leczenia dla cykli 2+

Średnie koszty kolejnych linii leczenia wyznaczono jako iloczyn prezentowanych powyżej kosztów terapii / cykl, długości terapii (w cyklach) oraz udziałów leków stosowanych w kolejnych liniach (Tabela 34). Następnie wyznaczone w ten sposób całkowite koszty:

- chemioterapii stosowanej w ramach kolejnych linii leczenia podzielono przez średni czas w stanie zdrowia PD & CTH, w którym w modelu cyklicznie naliczane są koszty chemioterapii stosowanej w ramach kolejnych linii leczenia;
- hormonoterapii podzielono przez średni czas w stanie zdrowia PD & CTH, w którym cykliczne naliczane są koszty hormonoterapii stosowanej w ramach kolejnych linii leczenia.

Szczegółowe dane i obliczenia w zakresie kolejnych linii leczenia dostępne są w modelu na arkuszu 'Cost Inputs' w sekcji 'Subsequent therapies', zaś wyznaczone zgodnie z powyższą metodyką średnie cykliczne koszty kolejnych linii leczenia w zależności od stosowanej interwencji przedstawia poniższa tabela. Należy mieć na uwadze, że wartości te wyznaczono dla podstawowych ustawień modelu – zmiana parametrów obliczeń może wpływać na średnie cykliczne koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 65.
Średnie koszty kolejnych linii leczenia w zależności od stosowanej interwencji uwzględnione w analizie podstawowej

Grupa leków w kolejnej linii leczenia	Koszt / cykl	
	ELA	HTH
Populacja rejestracyjna		
Chemioterapia	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	[redacted]	[redacted]
Populacja 12+		
Chemioterapia	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	[redacted]	[redacted]

* Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent

3.7.7. Koszty opieki paliatywnej

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

Na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ [31] 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.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty świadczeń, odsetki pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki paliatywnej oraz wyznaczony na ich podstawie średni koszt uwzględniony w obliczeniach.

Tabela 66.
Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu*	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów*	Koszt [zł]
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	117,84 zł	127,27 zł	14	38%	1 781,74
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	119,81 zł	861,46 zł	14	62%	12 060,42
Średnia ważona							**8 136,17**

* Wartości wyznaczone na podstawie danych z Informatora o umowach (szczegółowe obliczenia w modelu, arkusz 'HTAC_Polish Costs', sekcja 'Koszt opieki paliatywnej')

4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[redacted]

[redacted]

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



5. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Porównanie ELA względem HTH - analiza kosztów-użyteczności

Tabela 87.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – porównanie ELA vs HTH

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR	Horyzont czasowy (15)	10	Rozdz. 2.6
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
HTH	Udziały leków stosowanych w ramach HTH (badanie kliniczne EMERALD)	Publikacja Duchnowska 2026 oraz założenia	Rozdz. 2.4
[redacted]	Modelowanie krzywych PFS dla ELA i HTH w populacji rejestracyjnej	[redacted]	Rozdz. 3.2.1.1
[redacted]	Modelowanie krzywych PFS dla ELA i HTH w populacji 12+	[redacted]	Rozdz. 3.2.2.1
[redacted]	Modelowanie krzywych OS w populacji rejestracyjnej	[redacted]	Rozdz. 3.2.1.2
OS_NS		ELA: jak w analizie podstawowej HTH: HR ELA vs HTH = 1,00	
[redacted]	Modelowanie krzywych OS w populacji 12+	[redacted]	Rozdz. 3.2.2.2
[redacted]	Modelowanie krzywych TCD dla ELA i HTH w populacji rejestracyjnej	[redacted]	Rozdz.3.2.1.3
[redacted]	Modelowanie krzywych TCD dla ELA i HTH w populacji 12+	[redacted]	Rozdz. 3.2.2.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
[redacted]	Modelowanie krzywych TTD w populacji rejestracyjnej [redacted]	[redacted]	Rozdz. 3.2.1.4
[redacted]	Modelowanie krzywych TTD w populacji 12+ [redacted]	[redacted]	Rozdz. 3.2.2.4
AE	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (na podstawie wyników w populacji ITT)	Na podstawie wyników w populacji rejestracyjnej / populacji 12+	Rozdz. 3.2.2
Ut_R	Użyteczności stanów zdrowia (1), Dostosowanie użyteczności do wieku (2), Spadek użyteczności dla AE (3) na podst. badania EMERALD, model regresji nasyconej Uwzględniony spadek użyteczności związanego z podaniem domięśniowym leku (4) Brak spadku użyteczności związanego z CTH w kolejnej linii (5)	(1-3) na podst. badania EMERALD, model regresji krokowej	Rozdz. 3.4
Ut_L		(1) na podstawie wyników badania Lloyd 2006; (3) na podst. literatury	
Ut_EL		(1) na podstawie wyników badania EMERALD i Lloyd 2006; (3) na podst. literatury	
Ut_H		(1) na podstawie wyników badania Hudgens 2016; (3) na podst. literatury	
Ut_IM		(4) nieuwzględniony	
Ut_A		(2) na podstawie polskich danych z populacji ogólnej	
Ut_CTH		(5) uwzględniony	
DOSE_ELA	Dawkowanie ELA (100% pacjentów stosuje dawkę 345 mg)	95% pacjentów stosuje dawkę 1x345 mg, 5% pacjentów wymaga zmniejszenia dawki do 3x86 mg	Rozdz. 3.6.1
C_ESR1_1	Koszt badania mutacji ('Złożone badanie genetyczne', tryb ambulatoryjny)	Brak dodatkowego kosztu	Rozdz. 3.7.3
C_ESR1_2		'Złożone badanie genetyczne', tryb szpitalny	
PERSP	Perspektywa obliczeń (płatnika publicznego)	Wspólna płatnika publicznego i pacjentów	Rozdz. 2.5

Porównanie ELA względem SAC / CTH – analiza kosztów konsekwencji

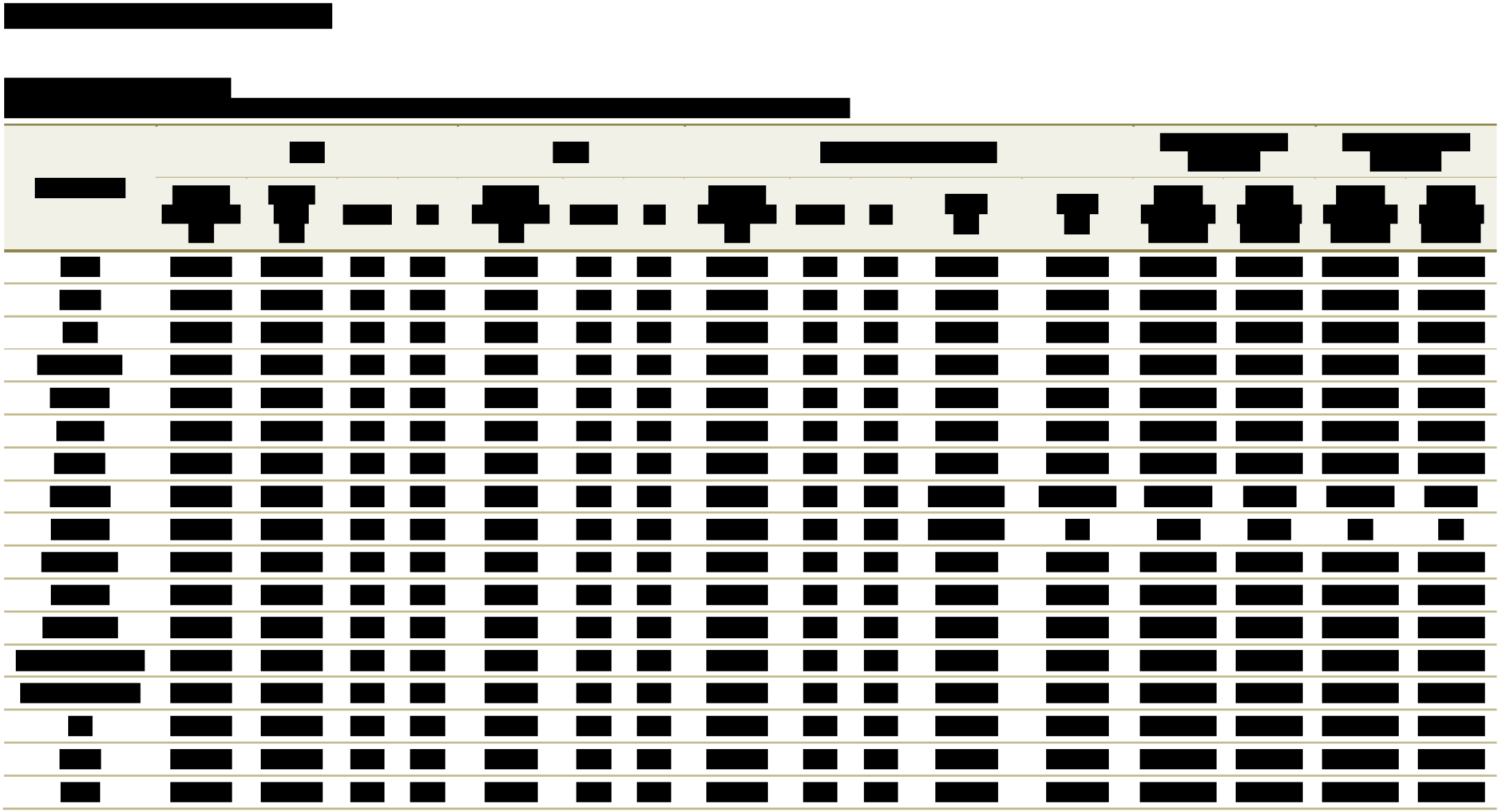
Tabela 88.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – porównanie ELA vs SAC i CTH

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR*	Horyzont czasowy analizy (8 cykli po 28 dni)	9 cykli po 28 dni	Rozdz. 2.6
AE	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ELA (na podstawie wyników w populacji ITT)	Na podstawie wyników w populacji rejestracyjnej / populacji 12+	Rozdz. 3.2.2
DOSE_ELA	Dawkowanie ELA (100% pacjentów stosuje dawkę 345 mg)	95% pacjentów stosuje dawkę 1x345 mg, 5% pacjentów wymaga zmniejszenia dawki do 3x86 mg	Rozdz. 3.6.1
C_CTH_1**	Koszt CTH (średni koszt analizowanych leków)	Koszt najtańszej terapii	Rozdz. 3.7.1.4
C_CTH_2**		Koszt najdroższej terapii	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
C_ESR1_1	Koszt badania mutacji ('Złożone badanie genetyczne', tryb ambulatoryjny)	Brak dodatkowego kosztu	Rozdz. 3.7.3
C_ESR1_2		'Złożone badanie genetyczne', tryb szpitalny	

* Dotyczy wyłącznie analizy dla populacji 12+
** Dotyczy wyłącznie porównania z CTH

6.2.Wyniki z uwzględnieniem RSS









[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Podsumowanie

[redacted]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

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

W 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. Aneks B). W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania ELA w leczeniu przerzutowego / zaawansowanego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Charakterystykę odnalezionych analiz przedstawiono w rozdz. B.3. Trzy spośród odnalezionych analiz dotyczyły populacji rejestracyjnej elacestrantu, dwie (NICE 2025, SMC 2025) dotyczyły pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy.

Jako że w ramach analiz SMC 2025 [32] oraz NICE 2025 [33] ELA porównano ze schematami ewerolimus + fulwestrant oraz alpelisyb + fulwestrant, jednocześnie nie podając do wiadomości publicznej wyników LY / QALY uzyskiwanych przez poszczególne interwencje (dostępne są wyłącznie wyniki inkrementalne, szczegóły w rozdz. B.3.), porównanie wyników modelowania nie było możliwe.

Pozostałe trzy analizy (Zeng 2023 [34], Chan 2024 [35], PBAC 2025 [36]) wykorzystano do walidacji wyników modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Wyniki dostosowywanego modelu porównano z wynikami ww. analiz, po odpowiedniej modyfikacji ustawień zgodnie z założeniami tych analiz w zakresie horyzontu czasowego oraz stopy dyskontowej.

Zestawienie porównywanych rezultatów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 95.
Zestawienie wyników raportowanych w odnalezionych analizach oraz wyników walidowanego modelu (populacja rejestracyjna)

Analiza	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	Porównanie ELA vs	ΔLY		ΔQALY	
				Analiza	Model	Analiza	Model
Zeng 2023 [34]	10 lat	3,0%	IA*	0,78	0,65	0,51	0,59
			FULV	0,35		0,32	
Chan 2024 [35]	20 lat	3,0%	HTH	-	-	1,19	0,59
PBAC 2025 [36]	10 lat	5,0%	HTH	-	-	0,60	0,56

* Obejmuje anastrozol, letrozol lub eksemestan

Porównanie wyników uzyskanych w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie z wartościami raportowanymi w odnalezionych publikacjach daje następujące wyniki:

- różnica LY między analizowanymi interwencjami uzyskana w walidowanym modelu to [redacted] podczas gdy w publikacji Zeng 2023 różnica ta wynosi od 0,35 do 0,78 (w zależności od komparatora);
- różnica QALY dla porównania ELA vs HTH uzyskana w modelu to od [redacted] (w zależności od przyjętej stopy dyskontowej), natomiast wyniki raportowane w odnalezionych analizach wynoszą od 0,32 do 1,19.

Tym samym wyniki uzyskiwane w walidowanym modelu wpisują się w zakres wyników raportowanych w odnalezionych analizach ekonomicznych. Jednocześnie zidentyfikowano następujące różnice między niniejszą analizą a założeniami odnalezionych opracowań:

- w modelu Chan 2024 krzywe przeżycia uwzględnione w obliczeniach bazują na krzywych Kaplana-Meiera z punktu odcięcia danych wrzesień 2021, podczas gdy w niniejszej analizie uwzględniono dane z punku odcięcia wrzesień 2022; jednocześnie w analizie Chan 2024 uwzględniono literaturowe dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia (nie wskazano źródeł i wartości danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia);
- w modelu PBAC 2025 w analizie podstawowej uwzględniono inne krzywe parametryczne niż w niniejszej analizie; ze względu na skrócony charakter opisu analizy PBAC 2025 nie odnaleziono uzasadnienia przyjętych założeń, jednocześnie w analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia bazujące na wynikach badania EMERALD przy uwzględnieniu norm australijskich oraz mnożnika dla stanu PD na podstawie wyników badania Lloyd 2006;
- w analizie Zeng 2023 uwzględniono alternatywne krzywe parametryczne dla ELA i HTH (nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia w tym zakresie); użyteczności stanów zdrowia określone zostały na podstawie wyników badania MONALEESA-2 z uwzględnieniem norm brytyjskich (badanie dotyczy stosowania terapii CDK4/6 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi).

Powyższe rozbieżności w założeniach analizy mają wpływ na uzyskane różnice w wynikach przedstawionych analiz ekonomicznych.

7.3. Walidacja zewnętrzna

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

Do analizy klinicznej włączono dwa retrospektywne badania efektywności rzeczywistej – Lloyd 2026 [37] oraz Rugo 2026 [38]. Okres obserwacji w badaniu Lloyd 2028 wynosił co najmniej 28 dni, zaś w przypadku badania Rugo 2026 mediana obserwacji wynosiła 8,4 miesiąca. W badaniu Rugo 2025 94% pacjentów przyjmowało wcześniej terapię hormonalną z lub bez leków z grupy inhibitorów CDK 4/6 przez co najmniej 12 miesięcy. Charakterystyka populacji badań Lloyd 2026 i Rugo 2026 była spójna z charakterystyką pacjentów z badania klinicznego EMERALD. Szczegółowe wyniki tych badań zostały przedstawione w dokumencie analizy klinicznej [3]. W obu badaniach oceniano punkty końcowe w postaci czasu do kolejnego leczenia oraz czasu do przerwania leczenia (parametry te były traktowane jako zastępcze punkty końcowe dla przeżycia wolnego od progresji), w badaniu Lloyd 2026 przedstawiono dodatkowo informacje dotyczące przeżycia całkowitego.

Dla okresu obserwacji w badaniu Lloyd 2025 nie osiągnięto mediany przeżycia; w ok. 12-miesięcznym okresie obserwacji, wyniosło ono około 80% i jest to wartość zbieżna z estymowaną na podstawie parametryzowanej w modelu krzywej OS dla ELA. Mediana TTD raportowana w badaniach wynosi od 4,6 miesiąca do 5,2 miesiąca – są to wyniki wyższe niż uzyskano w badaniu EMERALD i jednocześnie zbliżone do wartości oszacowanej na podstawie parametrycznej krzywej TTD uwzględnionej w modelu.

Tabela 96.
Wyniki walidowanego modelu oraz badań RWE w zakresie PFS, OS, TTD, TCD oraz TTNT

Parametr	Źródło danych	PFS	OS	TTD	TCD	TTNT
Mediana [95% CI], mies.	Badanie kliniczne – populacja rejestracyjna	3,8	24,2	[redacted]	[redacted]	-
	Badanie kliniczne – populacja 12+	8,6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
	Model – populacja rejestracyjna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
	Model – populacja 12+	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
	Lloyd 2026	-	NR [NR; NR]	4,6 [4,0; 5,4]	-	6,4 [5,6; 8,0]
	Rugo 2026	-	-	5,2 [4,3; 6,6]*	-	7,9 [7,1; 9,8]

TTNT – czas do kolejnego leczenia (ang. *time to next treatment*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)
* Wynik dla podgrupy pacjentów z 1–2 wcześniejszymi liniami HTH +/- CDK4/6

8. Podsumowanie i wnioski

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8.3. Wnioski końcowe

[redacted]

Natomiast monoterapia elacestrantem to nowoczesna terapia dedykowana chorym z aktywną mutacją ESR1, dla których obecnie nie jest dostępne żadne nowoczesne leczenie celowane. [redacted]

[redacted]

W odróżnieniu od fulwestrantu nie generuje kosztów świadczeń ambulatoryjnych związanych z comiesięcznymi, uciążliwymi iniekcjami domięśniowymi. Ponadto, jak wykazano poprzez analizę punktu końcowego TCD (czas do chemioterapii lub zgonu), elacestrant znacząco opóźnia konieczność wdrożenia toksycznej chemioterapii i nowoczesnych leków z grupy

koniugatów (np. sacytuzumab gowitekan). Pozwala to na optymalizację alokacji zasobów szpitalnych i uniknięcie wysokich kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, typowych dla późniejszych linii leczenia.

[redacted] Co niezwykle istotne, w przypadku zastosowania elacestrantu zamiast chemioterapii, także będzie mieć miejsce optymalizacja alokacji zasobów szpitalnych. Leki z grupy chemioterapeutyków niejednokrotnie powodują występowanie wymagających leczenia dodatkowych zdarzeń niepożądanych oraz ich podawanie związane jest z dodatkowymi hospitalizacjami.

[redacted]

[redacted] terapia elacestrantem pozwala na utrzymanie jakości życia pacjentów (HRQoL) na stabilnym poziomie, co jest istotne w kontekście minimalizowania zakłóceń w codziennym funkcjonowaniu chorych. Ponadto lek charakteryzuje się korzystnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa (większość zdarzeń niepożądanych to stopień 1. lub 2.), co skutkuje niskim odsetkiem pacjentów przerywających terapię z powodu toksyczności (6,3% dla ELA vs 4,4% dla ramienia kontrolnego HTH).

9. Ograniczenia

- Metodyka analizy ekonomicznej została określona na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się więc na ograniczenia niniejszej analizy.
- Analiza kosztów-użyteczności dla porównania ELA względem HTH została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia modelu globalnego, wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych uproszczonych założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania EMERALD. 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.
- Zgodnie z metodyką analizy klinicznej efektywności oraz użyteczności uwzględnione w analizie kosztów-użyteczności dla porównania ELA względem HTH określono w oparciu o dane z badania klinicznego EMERALD – ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy. Należy zaznaczyć, że zarówno parametry dotyczące skuteczności klinicznej, jak i użyteczności szeroko testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono danych pozwalających na porównanie (bezpośrednie i pośrednie) efektywności elacestrantu względem chemioterapii i sacytuzumabu gowitekanu. W konsekwencji dla tych porównań analizę przeprowadzono w postawi analizy kosztów konsekwencji, gdzie konsekwencje zdrowotne określono jako wartość lat życia skorygowanych jakością wyznaczonych na bazie danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia pacjentów z rakiem piersi. Ze względu na brak danych nie zróżnicowano efektów zdrowotnych względem rodzaju leczenia stosowanego u pacjentów z populacji docelowej – w obliczeniach nie ujęto zmiany efektywności związanej z leczeniem ani zmiany jakości życia / użyteczności stanów zdrowia związanych z rodzajem leczenia stosowanego u pacjentów.
- Analiza kosztów-konsekwencji dla porównania ELA względem CTH oraz SAC została przeprowadzona w horyzoncie czasowym odpowiadającym średniemu czasowi leczenia ELA. Brak jest danych porównawczych w populacji docelowej niniejszej analizy, które pozwoliłyby na uchwycenie różnic w czasie trwania terapii, który zależy od skuteczności analizowanych interwencji.
- Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia w warunkach polskich u pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono kolejne linie leczenia zdefiniowane na podstawie danych z badania EMERALD. Tym samym w kolejnych liniach leczenia nie uwzględniono SAC, który potencjalnie będzie stosowany po niepowodzeniu terapii ELA oraz HTH.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności monoterapii elacestrantem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, którzy stosowali co najmniej jedną linię hormonoterapii (HTH), w tym terapię z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6. Komparatorami uwzględnionymi w analizie są: hormonoterapia, chemioterapia oraz sacytuzumab gowitekan.

Dla porównania z hormonoterapią w ramach analizy ekonomicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, którego wyniki pozwalają na bezpośrednie porównanie elacestrantu i hormonoterapii w analizowanej populacji pacjentów. Analizę dla tego porównania przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny, którego struktura opiera się o wyniki osiągane u pacjentów wyrażone w wartościach przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, przy uwzględnieniu czasu do zastosowania w kolejnej linii chemioterapii. Struktura czasu podzielonego uwzględniona w zastosowanym modelu stanowi standardowe podejście analiz ekonomicznych uwzględniane w przypadku modelowania przebiegu chorób onkologicznych, jako że przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby są głównymi czynnikami branymi pod uwagę podczas podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentów onkologicznych. Wyniki tak zbudowanego modelu pozwalają na wiarygodne wnioskowanie o kosztowej opłacalności elacestrantu względem hormonoterapii.

Dane dotyczące efektywności elacestrantu i hormonoterapii określono w oparciu o wyniki badania EMERALD, randomizowanego badania kontrolnego III fazy, w wyniku którego elacestrant uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w analizowanej populacji pacjentów. Przeprowadzono ekstrapolację danych obserwowanych w badaniu na dożywotni horyzont czasowy, co stanowi standardową praktykę w analizach z zastosowaniem modelu czasu podzielonego. W obu analizowanych ramionach (elacestrant i HTH) krzywe PFS, TCD i ToT wydają się być dobrze dopasowane do danych surowych i ekstrapolacje nie odbiegają znacząco od siebie, co jest potwierdzone wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości w scenariuszach, gdzie testowano alternatywne rozkłady dla krzywych – ich zmiana nie wpływa znacząco na uzyskiwane wyniki analizy. Wyniki analizy przedstawiono oddzielnie w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 oraz w populacji pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zawansowanym (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), hormonowrażliwym, HER-2 ujemnym rakiem piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii, łącznie z terapią z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 trwającą co najmniej 12 miesięcy.

O przewadze klinicznej elacestrantu w długim horyzoncie czasowym świadczą wyniki analizy typu *'landmark'*. W badaniu klinicznym w populacji rejestracyjnej elacestrantu po 12 miesiącach leczenia

odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby w ramieniu ELA był ponad 3-krotnie wyższy niż w grupie stosującej standardową HTH ([redacted]). Dane te potwierdzają, że elacestrant pozwala znaczącej części pacjentek na uniknięcie progresji choroby i odroczenie chemioterapii w stopniu znacznie wyższym niż obecny standard opieki.

W przypadku krzywych OS w analizie podstawowej uwzględniono ekstrapolację do rozkładu parametrycznego dla krzywej OS elacestrant oraz przeliczenie wyniku dla HTH za pomocą wyznaczonego współczynnika HR, bazującego na wcześniejszym punkcie odcięcia danych (wrzesień 2021 względem wrzesień 2022 dla pozostałych danych). Postępowanie takie pozwala na zmniejszenie niepewności prognozy wynikającej z potencjalnych różnic w dostępie do terapii kolejnych linii w ramieniu ELA i HTH.

U pacjentów z rakiem piersi mutacja w genie ESR1 jest jednym z głównych czynników oporności na hormonoterapię. Pacjenci z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym HR+ HER2- rakiem piersi z aktywującą mutacją ESR1 mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi bez tej mutacji tj. z ESR1 typu dzikiego. Pacjenci z populacji docelowej to głównie chorzy hormonowrażliwi, u których podstawową rozważaną opcją terapeutyczną jest leczenie endokrynne. Stąd to refundowana w Polsce terapia hormonalna obejmująca fulwestrant, inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen jest podstawowym komparatorem uwzględnionym w przeprowadzonej analizie. Jednocześnie, oprócz hormonoterapii, komparatorem uwzględnionym w analizie jest również chemioterapia oraz sacytuzumab gowitekan, finansowane w Polsce ze środków publicznych. Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności CTH i SAC pozwalających na przeprowadzenie porównania z elacestrantem w analizowanej populacji pacjentów, w szczególności u pacjentów z aktywującą mutacją w genie ESR1. W związku z powyższym analizę ekonomiczną dla tych porównań przeprowadzono w postaci analizy kosztów-konsekwencji. Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących efektywności komparatorów w analizowanej populacji pacjentów, analiza de facto sprowadza się do porównania kosztów, zaś konsekwencje zdrowotne wyrażono w postaci lat życia pacjentów z rakiem piersi możliwych do uzyskania przez pacjentów, niezależnie od stosowanego przez nich leczenia.

Analizę użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników badania EMERALD, jedynego odnalezionego źródła danych pozwalającego na określenie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z wszystkimi czynnikami kwalifikującymi do populacji docelowej. Przeprowadzono szereg analiz wrażliwości, w których użyteczności określono w oparciu o alternatywne metody obliczeniowe lub alternatywne źródła danych (dotyczące szerszej, niż docelowa, populacji pacjentów). Uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych literaturowych powoduje wzrost wartości współczynnika ICUR. Warto pamiętać, że dane literaturowe nie zostały uzyskane od chorych z populacji docelowej analizy oraz nie uwzględniają polskich norm użyteczności.

Analizę kosztów oparto o aktualne taryfikatory NFZ w zakresie wyceny leków i świadczeń finansowanych ze środków publicznych. Komentarza wymaga kwestia możliwości systemowych w zakresie badań genetycznych. Zgodnie z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe koszty

badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych nie są finansowane w ramach ryczałtu na diagnostykę w programie [26]. Jednocześnie wydaje się, że możliwość rozliczenia świadczeń dedykowanych dotyczących badań genetycznych mogą być ograniczone w przypadku badań realizowanych na podstawie próbek osocza pobieranych w ramach tzw. płynnej biopsji, która polega na pobraniu od pacjenta krwi, jest procedurą nieinwazyjną i umożliwia dynamiczne śledzenie molekularnych zmian nowotworowych, w szczególności identyfikacji mutacji nabytych po kolejnych liniach leczenia hormonalnego (takich jak mutacja ESR1). Aktualnie możliwość rozliczenia badań genetycznych z materiału świeżego (tj. z pobranych próbek krwi) w trybie ambulatoryjnym jest ograniczona do badań ukierunkowanych na mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 w nowotworach BRCA-zależnych. Oznacza to badanie mutacji ESR1 na podstawie materiału pobranego z płynnej biopsji jest możliwe wyłącznie w trybie szpitalnym. Implikuje to konieczność hospitalizacji pacjenta wyłącznie w celu pobrania próbki krwi i rozliczenia świadczeń z katalogu do sumowania dedykowanych badaniom genetycznym. Nie zawsze jednak pojawia się uzasadnienie do hospitalizacji chorego, w związku z tym rozliczenie badań genetycznych z próbki krwi pobranej w ramach biopsji płynnej może nie być dostępne / proponowane z uwagi na wskazane ograniczenia systemowe. Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że dostęp do tego rodzaju badań jest prawdopodobnie utrudniony. Niemniej jednak w niniejszej analizie przyjęto, że badanie mutacji ESR1 konieczne przy kwalifikacji do leczenia ELA, rozliczane będzie w ramach świadczenia 'Złożone badanie genetyczne' w trybie ambulatoryjnym. Tym samym pośrednio założono, że pozytywna decyzja refundacyjna dla preparatu Orserdu spowoduje rozszerzenie koszyka świadczeń gwarantowanych w zakresie badań genetycznych i umożliwienie rozliczania badania mutacji ESR1 w optymalny sposób, tj. w ramach świadczeń ambulatoryjnych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto natomiast, że zmiany takie nie nastąpią i badanie mutacji ESR1 w próbkach osocza będzie wymagało hospitalizacji pacjenta celem pobrania krwi do badania, generując przy tym niemalże 2-krotnie wyższy koszt dla płatnika.

Mimo zidentyfikowanych wyzwań systemowych w obszarze rozliczania biopsji płynnej z krwi (ctDNA), inwestycja w tę formę diagnostyki molekularnej jest kluczowa z perspektywy efektywności kosztowej całego systemu. Oznaczenie nabytej mutacji ESR1 pozwala na wąskie zdefiniowanie subpopulacji pacjentów, którzy odniosą najwyższą korzyść kliniczną, zapobiegając jednocześnie nieefektywnemu wydatkowaniu środków publicznych na kolejne linie terapii u pacjentów z opornością krzyżową. Wdrożenie celowanego testowania ctDNA stanowić będzie optymalizację ścieżki pacjenta, minimalizując tzw. *wasteful spending* w ochronie zdrowia.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze, co wskazano także we wnioskach, że leki z grupy HTH i CTH są lekami o niewielkim koszcie ich stosowania. Tym samym uzyskanie efektywności kosztowej, w przypadku porównania nowoczesnej technologii lekowej o udowodnionej skuteczności z tymi lekami jest utrudnione. Tymczasem dla porównania ELA względem HTH, obliczone współczynniki ICUR oraz ICER przekraczają wartość progu opłacalności nieznacznie. Jak wskazały wyniki analizy kosztów, elacestrant może być tańszy niż stosowanie sacytuzumabu gowitekanu. W przypadku porównania ELA względem CTH i SAC należy pamiętać, że dla komparatorów założono, że ich skuteczność będzie taka sama jak dla interwencji ocenianej, co nie musi być spełnione w praktyce

klinicznej. Spośród porównywanych interwencji, tylko ELA należy traktować jako lek o udowodnionej i wysokiej skuteczności w analizowanej populacji.

11. Bibliografia

1. Charakterystyka produktu leczniczego - Orserdu (elacestrant). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orserdu-epar-product-information_pl.pdf.
2. [redacted] (2026) Analiza problemu decyzyjnego. Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2 ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, po niepowodzeniu terapii.
3. [redacted] (2026) Analiza kliniczna. Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2 ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, po niepowodzeniu terapii.
4. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/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://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154.
6. Duchnowska R, Soter K, Pogoda K, Smok-Kalwat J, Grela-Wojewoda A, Winsko-Szczęsnowicz K, Kowalewska-Felczak A, Szwiec M, Danielewicz I, Streb J, Lewandowski T, Szymanowski B, Kiszka J, Radecka B, Kalinka E, et al. (2026) Real-world outcomes with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib plus endocrine therapy in HR+/HER2- advanced breast cancer: A multicenter retrospective study. *Breast* 85:104665.
7. (2025) Analiza weryfikacyjna do zlecenia 50/2025. Wniosek o obcjęcie refundacją leku Trodelvy (sacituzumabum govitecanum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)". Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/050/AWA/50_OT.423.1.26.2025_Trodelvy_BIP_REOPTR.pdf.
8. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023. (1.11.2021).
9. [redacted]
10. (2025) Trwanie życia w 2024 r. GUS Dostęp: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html.
11. (2025) Analiza ekonomiczna. Sacytuzumab gowitekan (Trodelvy) w terapii zaawansowanego , HER2-ujemnego hormonowrażliwego raka piersi. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/050/AW/50_AE_Trodelvy_HR+HER2-_czarne.pdf.
12. (2025) Analiza ekonomiczna. Truqap (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z co najmniej jedną zmianą w genach PIK3CA/AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/021/AW/21_AW_OT.423.1.11.2025_Truqap_AE.pdf.
13. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *PharmacoEconomics* 37(9):1165–1176.
14. (2019) Analiza ekonomiczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/288/AW/288_aw_ot_4331_67_kisqali_ae_2020.01.17.pdf.
15. (2021) Analiza ekonomiczna. Alpelisyb (Piqray) w skojarzeniu z fulwestrantem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/130/AW/130_AW_OT_4231.44.2021_Piqray_AE.pdf.
16. (2022) Analiza ekonomiczna. Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/099/AW/99_AW_OT.4231.52.2022_Enhertu_AE.pdf.
17. (2022) Analiza ekonomiczna. Tukysa (tukatynib) w skojarzeniu z kapecytabiną i trastuzumabem w leczeniu HER2 dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/135/AW/135_AW_OT.4231.70.2022_Tukysa_AE.pdf.
18. 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.
19. Jassem RJ, Krzakowski M, Jassem Z autorski: J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Rak piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 6(5):297–352.

20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r.
21. (2026) Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2026 r. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8913.html.
22. IkarPro. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/.
23. Statystyki NFZ. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl/.
24. Informator o umowach NFZ. Dostęp: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search.
25. Zarządzenie Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43749/.
26. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43861/.
27. Zarządzenie Nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43718/Zarzadzenie-101_2025_DSOZ.
28. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43632/.
29. [redacted] (2026) Analiza wpływu na budżet. Elacestrant (Orserdu®) w leczeniu zawansowanego, hormonowrażliwego, HER2 ujemnego raka piersi z aktywującą mutacją w genie ESR1, po niepowodzeniu terapii.
30. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43838/.
31. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
32. Elacestrant (Korserdu). Dostęp: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elacestrant-korserdu-full-smc2807/.
33. Elacestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer with an ESR1 mutation after endocrine treatment [ID6225]. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1036/documents/committee-papers-2.
34. Zeng W, Cao X, Lin J, Zheng B, Li N, Liu M, Cai H. (2023) Cost-effectiveness analysis of elacestrant versus standard endocrine therapy for second-/third-line treatment of patients with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a US payer perspective. *Front Oncol* 13:1272586.
35. Hui-Hsuan Chan. (2024) Cost-Utility Analysis of Elacestrant versus Standard of Choice in ER+/HER2- Advanced Breast Cancer Patient from US Healthcare Payer Perspective. Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24chanee455poster-138416-pdf.pdf?sfvrsn=43396cc8_0.
36. Australian Government Department of Health D and A. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Elacestrant; Tablet 86 mg (as dihydrochloride), Tablet 345 mg (as dihydrochloride); Orserdu®. Australian Government Department of Health, Disability and Ageing Dostęp: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/elacestrant-psd-march-2025 (23.3.2026).
37. Lloyd MR, Weipert CM, Ali A, Solomon SR, Saha J, Lipsyc-Sharf MD, Hamilton EP, Kalinsky K, Brufsky AM, Bardia A, Zhang N, Wander SA. (2026) Clinical and Genomic Factors Associated with Elacestrant Outcomes in *ESR1*-Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 32(1):169–178.
38. Rugo HS, Kaklamani V, McArthur H, Wander SA, Gradishar W, Mahtani R, Pegram M, Lustberg M, Swallow E, Maitland J, Kloss S, Wasserman T, Tolaney SM. (2026) Real-World Outcomes of Elacestrant in ER+, HER2−, *ESR1* -Mutant Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 32(1):179–187.
39. Brown RE, Hutton J, Burrell A. (2001) Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 19(11):1091–1102.
40. 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.
41. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonneterre J. (1996) A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.

42. 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.
43. 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.
44. Hudgens S, Taylor-Strokes G, Courcy JD, 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.
45. Lambert-Obry V, Laliberté AG, 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.
46. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHU a. NG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, et al. (2018) Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 29(4):888–894.
47. Park M, Yu S-Y, Jeon H-L, Song I. (2023) Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Breast Cancer* 26(5):436–445.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1. Leki stosowane w ramach HTH dane uwzględnione w modelu globalnym na podstawie badania EMERALD 19
Tabela 2. Leki stosowane w ramach HTH – oszacowanie na podstawie badania Duchnowska 2026 20
Tabela 3. Leki stosowane w ramach HTH – podsumowanie 20
Tabela 4. Leki stosowane w ramach CTH – oszacowanie na podstawie opinii eksperckiej przedstawionej w AWA Trodelvy 2025 21
Tabela 5. Leki stosowane w ramach CTH – oszacowanie na podstawie publikacji Duchnowska 2026 21
Tabela 6. Charakterystyka początkowa populacji docelowej 28
Tabela 7. Współczynniki zgodności dopasowania – PFS, populacja rejestracyjna 30
Tabela 8. Krzywe PFS – scenariusze analizy w populacji rejestracyjnej 32
Tabela 9. Współczynniki zgodności dopasowania – OS, populacja rejestracyjna, punkt odcięcia wrzesień 2022 34
Tabela 10. Krzywe OS – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna 36
Tabela 11. Współczynniki zgodności dopasowania – TCD, populacja rejestracyjna 37
Tabela 12. Krzywe TCD – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna 39
Tabela 13. Współczynniki zgodności dopasowania – TTD, populacja rejestracyjna 40
Tabela 14. Krzywe TTD – scenariusze analizy, populacja rejestracyjna 42
Tabela 15. Współczynniki zgodności dopasowania – PFS, populacja 12+ 43
Tabela 16. Krzywe PFS – scenariusze analizy w populacji 12+ 45
Tabela 17. Współczynniki zgodności dopasowania – OS, populacja 12+, punkt odcięcia wrzesień 2022 46
Tabela 18. Krzywe OS – scenariusze analizy, populacja 12+ 48
Tabela 19. Współczynniki zgodności dopasowania – TCD, populacja 12+ 49
Tabela 20. Krzywe TCD – scenariusze analizy, populacja 12+ 51
Tabela 21. Współczynniki zgodności dopasowania – TTD, populacja 12+ 52
Tabela 22. Krzywe TTD – scenariusze analizy, populacja 12+ 54
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie – ELA oraz HTH 55
Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględniona w analizie – SAC oraz CTH 55
Tabela 25. Wartości współczynników modeli regresji wyznaczających wartości użyteczności – populacja rejestracyjna 57
Tabela 26. Wartości współczynników modeli regresji wyznaczających wartości użyteczności – populacja 12+ 57
Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia w populacji rejestracyjnej – wartości uwzględnione w analizie 58
Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia w populacji 12+ – wartości uwzględnione w analizie 58
Tabela 29. Parametry i ich wartości pochodzące z badania Lloyd 2006 służące obliczeniu użyteczności stanów zdrowia 58
Tabela 30. Wartości użyteczności -dane literaturowe 59
Tabela 31. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych – dane literaturowe 59
Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie 61
Tabela 33. Dostosowanie użyteczności do wieku – dane polskie 62
Tabela 34. Udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia 63
Tabela 35. Ogólny profil bezpieczeństwa ELA w badaniu EMERALD 64
Tabela 36. Dawkowanie ELA uwzględnione w analizie 64
Tabela 37. Dawkowanie pozostałych leków uwzględnione w analizie 64

Tabela 38. Koszt preparatu Orserdu 66
Tabela 39. Dawkowanie i średni koszt ELA na podanie uwzględnione w analizie 66
Tabela 40. Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach hormonoterapii....67
Tabela 41. Koszty jednostkowe leków z katalogu chemioterapii 67
Tabela 42. Koszty leków stosowanych w ramach HTH w przeliczeniu na cykl w modelu 68
Tabela 43. Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza podstawowa, populacja rejestracyjna....68
Tabela 44. Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza podstawowa, populacja 12+ 68
Tabela 45. Średni koszt HTH w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza wrażliwości, scenariusz HTH....69
Tabela 46. Koszty leków stosowanych w ramach CTH w przeliczeniu na cykl w modelu 69
Tabela 47. Średni koszt CTH w przeliczeniu na cykl w modelu....69
Tabela 48. Koszty terapii stosowanych w ramach CTH w przeliczeniu na cykl w modelu....70
Tabela 49. Średni koszt CTH w przeliczeniu na cykl w modelu – wartości uwzględnione w analizie....70
Tabela 50. Koszt jednostkowy SAC 71
Tabela 51. Koszty SAC w przeliczeniu na cykl w modelu 71
Tabela 52. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków 71
Tabela 53. Koszty podania leków uwzględnionych w analizie....72
Tabela 54. Koszty jednostkowe świadczeń dotyczących badań genetycznych w chorobach nowotworowych – świadczenia szpitalne do sumowania (katalog 1c) 73
Tabela 55. Podsumowanie oszacowań kosztu badania mutacji genu ESR1 w zależności trybu wykonania świadczenia....73
Tabela 56. Koszt kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych – katalog świadczeń kontraktowanych odrębnie 74
Tabela 57. Koszt badania mutacji genu ESR1 74
Tabela 58. Koszt badania mutacji genu ESR1 uwzględniony w analizie....75
Tabela 59. Koszt monitorowania leczenia w PL B.9.FM....76
Tabela 60. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH/HTH....76
Tabela 61. Zużycie świadczeń medycznych w ramach monitorowania po przerwaniu leczenia w przeliczeniu na cykl w modelu....77
Tabela 62. Koszty monitorowania stanu zdrowia po przerwaniu leczenia w zależności od wystąpienia progresji 77
Tabela 63. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie 78
Tabela 64. Koszty leków stosowanych w kolejnej linii leczenia....79
Tabela 65. Średnie koszty kolejnych linii leczenia w zależności od stosowanej interwencji uwzględnione w analizie podstawowej....79
Tabela 66. Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie 80
Tabela 67. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna 81
Tabela 68. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+ 82
Tabela 69. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS 82
Tabela 70. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....82
Tabela 71. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna....83
Tabela 72. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS 83
Tabela 73. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS 83
Tabela 74. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+....84
Tabela 75. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....85
Tabela 76. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS 87
Tabela 77. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....88
Tabela 78. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS 90

Tabela 79. Wyniki oceny klinicznej – porównanie ELA vs CTH i SAC, populacja rejestracyjna 91
Tabela 80. Wyniki oceny klinicznej – porównanie ELA vs CTH i SAC, populacja 12+ 91
Tabela 81. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja rejestracyjna, z RSS 92
Tabela 82. Współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja rejestracyjna, z RSS 92
Tabela 83. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja rejestracyjna 92
Tabela 84. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja 12+, z RSS 93
Tabela 85. Współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja 12+, z RSS 93
Tabela 86. Progowe ceny zbytu netto – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja 12+ 93
Tabela 87. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – porównanie ELA vs HTH 94
Tabela 88. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – porównanie ELA vs SAC i CTH 95
Tabela 89. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS 97
Tabela 90. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS 98
Tabela 91. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs SAC, populacja rejestracyjna, z RSS 100
Tabela 92. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs SAC, populacja 12+, z RSS 100
Tabela 93. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs CTH, populacja rejestracyjna, z RSS 101
Tabela 94. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs CTH, populacja 12+, z RSS 101
Tabela 95. Zestawienie wyników raportowanych w odnalezionych analizach oraz wyników walidowanego modelu (populacja rejestracyjna) 105
Tabela 96. Wyniki walidowanego modelu oraz badań RWE w zakresie PFS, OS, TTD, TCD oraz TTNT 106
Tabela 97. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 125
Tabela 98. Inkrementalne współczynniki ICUR / ICER – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 126
Tabela 99. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS 126
Tabela 100. Inkrementalne współczynniki ICUR / ICER – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS 126
Tabela 101. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 127
Tabela 102. Współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 127
Tabela 103. Wyniki analizy kosztów – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja 12+, bez RSS 127
Tabela 104. Współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – porównanie ELA vs SAC i CTH, populacja 12+, bez RSS 128
Tabela 105. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 129
Tabela 106. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS 131
Tabela 107. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 132
Tabela 108. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 134
Tabela 109. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 135
Tabela 110. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS 136
Tabela 111. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs SAC, populacja rejestracyjna, bez RSS 138

Tabela 112. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs SAC, populacja 12+, bez RSS 138
Tabela 113. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs CTH, populacja rejestracyjna, bez RSS 139
Tabela 114. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie ELA vs CTH, populacja 12+, bez RSS 139
Tabela 115. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji 140
Tabela 116. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE oraz COCHRANE 141
Tabela 117. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej 141
Tabela 118. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego 144

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia 17
Rysunek 2. Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie 17
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe KM, populacja rejestracyjna 30
Rysunek 4. PFS dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 31
Rysunek 5. PFS dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 31
Rysunek 6. Krzywe PFS w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa 32
Rysunek 7. Przeżycie całkowite – krzywe KM, populacja rejestracyjna, punkt odcięcia wrzesień 2022 34
Rysunek 8. OS dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022 35
Rysunek 9. OS dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022 35
Rysunek 10. Krzywe OS w populacji rejestracyjnej – ekstrapolacja parametryczna 36
Rysunek 11. Czas do CTH lub zgonu – krzywe KM, populacja rejestracyjna 37
Rysunek 12. TCD dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 38
Rysunek 13. TCD dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 38
Rysunek 14. Krzywe TCD w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa 39
Rysunek 15. Czas trwania terapii – krzywe KM, populacja rejestracyjna 40
Rysunek 16. TTD dla ELA w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 41
Rysunek 17. TTD dla HTH w populacji rejestracyjnej – krzywe parametryczne 41
Rysunek 18. Krzywe TTD w populacji rejestracyjnej – analiza podstawowa 42
Rysunek 19. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe KM, populacja 12+ 43
Rysunek 20. PFS dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne 44
Rysunek 21. PFS dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne 44
Rysunek 22. Krzywe PFS w populacji 12+ – analiza podstawowa 45
Rysunek 23. Przeżycie całkowite – krzywe KM, populacja 12+, punkt odcięcia wrzesień 2022 46
Rysunek 24. OS dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022 47
Rysunek 25. OS dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne, punkt odcięcia wrzesień 2022 47
Rysunek 26. Krzywe OS w populacji 12+ – ekstrapolacja parametryczna 48
Rysunek 27. Czas do CTH lub zgonu – krzywe KM, populacja 12+ 49
Rysunek 28. TCD dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne 50
Rysunek 29. TCD dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne 50
Rysunek 30. Krzywe TCD w populacji 12+ – analiza podstawowa 51
Rysunek 31. Czas trwania terapii – krzywe KM, populacja 12+ 52
Rysunek 32. TTD dla ELA w populacji 12+ – krzywe parametryczne 53
Rysunek 33. TTD dla HTH w populacji 12+ – krzywe parametryczne 53
Rysunek 34. Krzywe TTD w populacji 12+ – analiza podstawowa 54

Rysunek 35. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....85
Rysunek 36. Krzywa CEAC, wyniki względem QALY - porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....86
Rysunek 37. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS....86
Rysunek 38. Krzywa CEAC, wyniki względem QALY - porównanie ELA vs HTH, populacja 12+ z RSS....87
Rysunek 39. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....88
Rysunek 40. Krzywa CEAC, wyniki względem LY - porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, z RSS....89
Rysunek 41. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS....89
Rysunek 42. Krzywa CEAC, wyniki względem LY - porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, z RSS....90
Rysunek 43. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS....129
Rysunek 44. Krzywa CEAC, wyniki względem QALY - porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS....130
Rysunek 45. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem QALY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS....130
Rysunek 46. Krzywa CEAC, wyniki względem QALY - porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS....131
Rysunek 47. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS....132
Rysunek 48. Krzywa CEAC, wyniki względem LY - porównanie ELA vs HTH, populacja rejestracyjna, bez RSS....133
Rysunek 49. Płaszczyzna opłacalności, wyniki względem LY – porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS....133
Rysunek 50. Krzywa CEAC, wyniki względem LY - porównanie ELA vs HTH, populacja 12+, bez RSS....134
Rysunek 51. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA....142

Aneks A. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

A.1. Analiza deterministyczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

A.2. Analiza probabilistyczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]



[redacted]

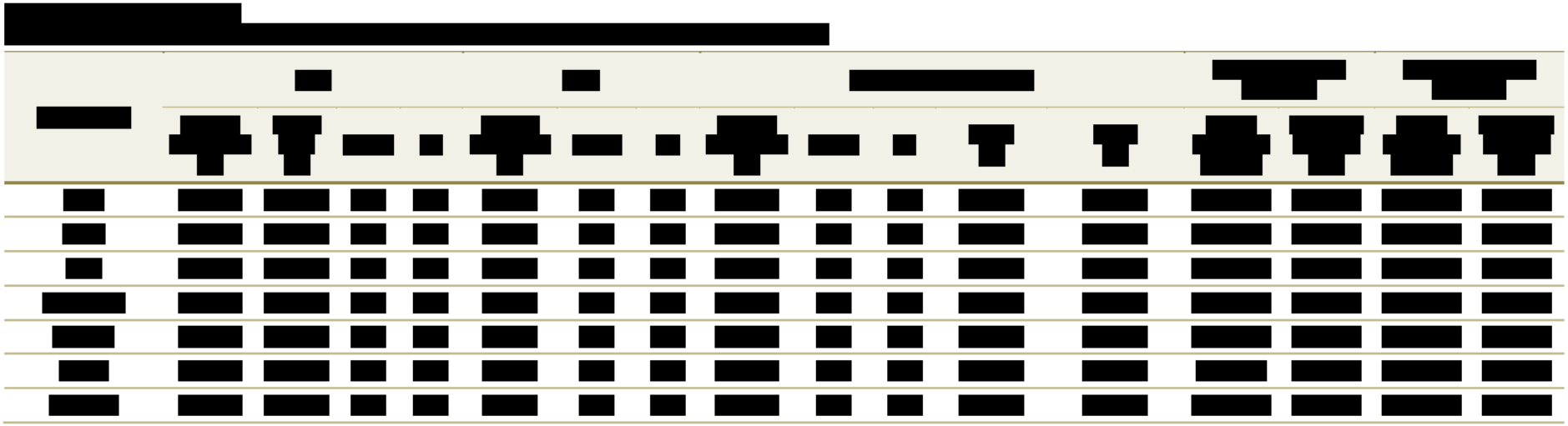


A.3. Analiza wrażliwości

[redacted]









[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Aneks B. Przeszukania systematyczne

B.1. Analizy ekonomiczne

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

- MEDLINE (przez PubMed; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/),
- Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; https://www.nice.org.uk/),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; https://www.scottishmedicines.org.uk/)
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product),
- CDA-AMC (Canada's Drug Agency; https://www.cda-amc.ca/).

Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dokonano 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 115.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

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

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

Tabela 116.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE oraz COCHRANE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	MEDLINE	COCHRANE
#3	#1 AND #2	22	6
#2	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 "cost analysis" OR cost OR costs OR model	7 429 159	245 484
#1	Orserdu OR elacestrant	109	81
Data przeszukania: 23.04.2026			

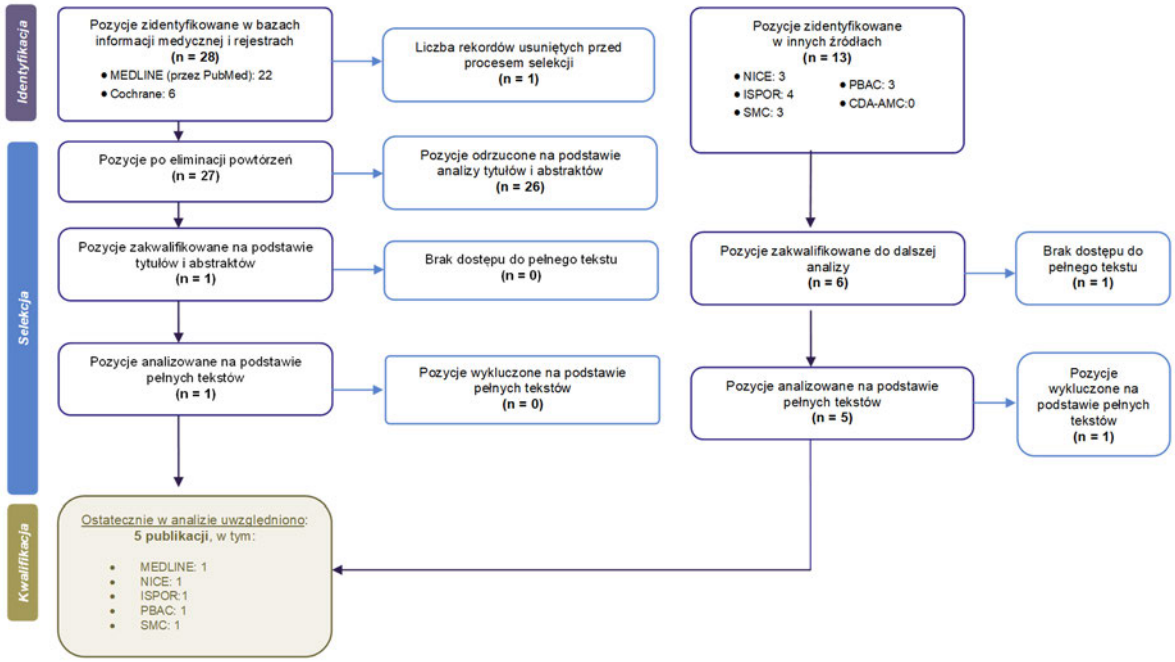
Tabela 117.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
NICE	Keyword: elacestrant	3	1
ISPOR	Keyword: elacestrant	4	2
SMC	Keyword: elacestrant	3	2*
PBAC	Keyword: elacestrant	3	1
CDA-AMC	Keyword: elacestrant	0	0
Łącznie		13	6
Data przeszukania: 23.04.2026			

* Wniosek do zlecenia nr SMC2933 jest w trakcie procedowania, na dzień wykonania przeszukania brak jest opublikowanych dokumentów

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono 22 pozycji w PubMed oraz 6 pozycji w bazie Cochrane. Dodatkowe przeszukanie stron agencji HTA i pozostałych baz pozwoliło zidentyfikować 13 pozycji. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 7 publikacji, z czego 1 pozycję wykluczono z powodu braku dostępu do pełnego tekstu. Dokładny sposób przeprowadzenia selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym diagramie.

Rysunek 51.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



B.2. Użyteczności

Wytyczne AOTMiT wskazują, że jeżeli przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wyszukiwanie dotyczyło w pierwszej kolejności wyszukiwania przeglądów systematycznych wartości użyteczności opracowanych w ramach analiz ekonomicznych dla nowotworu piersi ocenianych przez AOTMiT.

W ramach przeprowadzonych prac ograniczono się wyłącznie do najnowszych analiz (opublikowanych od 2024 roku), a odnalezione dokumenty przeanalizowano pod kątem uwzględnionych źródeł dla użyteczności stanów zdrowia. Zidentyfikowano 2 analizy przeprowadzone w formie analizy kosztów-użyteczności w leczeniu nowotworu piersi (analizy zawężone do różnych subpopulacji). W obu analizach opublikowano przegląd systematyczny wartości użyteczności w zaawansowanym / przerzutowym raku piersi.

W pierwszej analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla sacytuzumabu gowitekanu w 2024 ocenionej przez AOTMiT (zlecenie 50/2025 [11]) odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący użyteczności stanów zdrowia z zaawansowanym rakiem piersi wykonany 12.09.2024 w bazie PubMed. Dodatkowo przeszukano bazę AOTMiT, w której poszukiwano analiz ekonomicznych dla nowotworu piersi opublikowanych w latach 2019-2024.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania otrzymano 3 badania opisane w 4 publikacjach (Brown 2001 [39], Hutton 1996 [40], Launois 1997 [41] oraz Lloyd 2006 [42]).

W dodatkowym przeszukaniu bazy AOTMiT uwzględniono publikacje nieodnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu systematycznym odpowiadające analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Z analizy wykluczono źródła danych, w których 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 [43], Hudgens 2016 [44] oraz Lambert-Obry 2016 [45])), w których określono użyteczności stanów zdrowia dla pacjentek z przerzutowym nowotworem piersi.

W drugiej odnalezionej analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla kapiwasertybu w 2025 ocenionej przez AOTMiT (zlecenie 21/2025 [12]) odnaleziono przegląd systematyczny dotyczący użyteczności stanów zdrowia wykonany 29.10.2024 w wyniku, którego zakwalifikowano 14 publikacji, z czego w 2 publikacjach raportowano użyteczności, które mogą być zaimplementowane do modelu ekonomicznego (Rugo 2018 [46], Park 2023 [47]). Pozostałe publikacje odrzucono ze względu na nieodpowiednie stany zdrowia.

Przeglądy odnalezione w analizach dla sacytuzumabu gowitekanu oraz dla kapiwasertybu wykonano odpowiednio 12.09.2024 oraz 29.10.2024 – spełniają więc wymagania co do aktualności. Ponadto w analizach tych przedstawiono szczegółową metodykę, która nie budzi wątpliwości co do systematyczności przeszukania.

B.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 118.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Metodyka analizy	Interwencja	Wyniki		Wyniki inkrementalne	
				LY	QALY	LY	QALY
Zeng 2023 [34]	Pacjenci z zaawansowanym / przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2-, u których nastąpiła progresja lub nawrót choroby w trakcie lub po 1 lub 2 liniach ET, z których 1 była podawana w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w zaawansowanym / przerzutowym raku piersi	CUA, model PSM, horyzont 10-letni, cykl miesięczny, stopa dyskontowa 3,0%, USA	ELA	2,53 / 2,88 [c]	1,36 / 1,59 [c]	x	x
			HTH [a]	2,52 / 2,10 [c]	1,28 / 1,08 [c]	0,01 / 0,78 [c]	0,08 / 0,51 [c]
			FULV	2,51 / 2,53 [c]	1,27 / 1,27 [c]	0,02 / 0,35 [c]	0,09 / 0,32 [c]
Chan 2024 [35]	Kobiety po menopauzie z przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- z progresją w trakcie lub po leczeniu jedną lub dwiema liniami ET	CUA, model PSM, horyzont dożywotni (20 lat), cykl miesięczny, stopa dyskontowa 3,0%, USA	ELA	-	2,18 / 2,50 [c]	x	x
			SOC [b]	-	1,56 / 1,32 [c]	-	0,63 / 1,19 [c]
SMC 2025 [32]	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- z mutacją w genie ESR1 z progresją po co najmniej 12 miesiącach od zakończenia poprzedniego ET w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6	CUA, model PSM, horyzont 34-letni, cykl tygodniowy, stopa dyskontowa bd, Szkocja	ELA	-	-	x	x
			EVE + EXE	-	-	1,1	0,63
PBAC 2025 [36]	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2- z progresją po co najmniej jednej linii ET, w tym terapii z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6, z mutacją w genie ESR1	CUA, model PSM, horyzont 10-letni, cykl 28-dniowy, stopa dyskontowa 5,0%, Australia	ELA	-	1,74	x	x
			SOC [b]	-	1,13	bd	0,60
NICE 2025 [33]	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2-, z mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja po co najmniej 12 miesiącach leczenia ET + CDK4/6	CUA, model PSM, horyzont dożywotni (37 lat), cykl tygodniowy, stopa dyskontowa 3,5%, Wielka Brytania	ELA	-	-	x	x
			EVE + EXE	-	-	1,107	0,759
	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi ER+/HER2-, z mutacją ESR1 oraz PIK3CA, u których nastąpiła progresja po co najmniej 12 miesiącach leczenia ET + CDK4/6		ELA	-	-	x	x
			Alpelisyb + FULV	-	-	0,430	0,277

ET – leczenie endokrynne (ang. *endocrine therapy*); EVE – ewerolimus (ang. *everolimus*); EXE – eksemestan (ang. *exemestane*), PSM – model z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (ang. *partioned survival model*)
a) Obejmuje anastrozol, letrozol lub eksemestan
b) Obejmuje fulwestrant, anastrozol, letrozol lub eksemestan
c) Wyniki dla populacji ogólnej / populacji z mutacją ESR1