

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 21 marca 2025 r.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja	17
2.3 Komparatory	19
2.4 Efekty zdrowotne	20
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Truqap® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia analityczna	23
4.2 Technika analityczna	24
4.3 Perspektywa analizy.....	25
4.4 Horyzont czasowy	26
4.5 Długość cyklu modelu	26
4.6 Dyskontowanie	27
5 Struktura modelu ekonomicznego	27
6 Parametry modelu.....	29
6.1 Charakterystyka wyjściowa populacji modelu	29
6.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS)	30
6.2.1 Źródła danych i sposób modelowania przeżycia	30
6.2.2 Krzywe przeżycia dla ramienia referencyjnego modelu ()	31
6.2.2.1 Przeżycie całkowite (OS)	31
6.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	34
6.2.3 Krzywe przeżycia dla CAPI + FULV i ALPE + FULV.....	36
6.2.4 Podsumowanie krzywych OS i PFS przyjętych w analizie podstawowej	37
6.3 Częstość zdarzeń niepożądanych.....	38
6.4 Czas do zakończenia leczenia (TTD)	39

6.5	Użyteczności stanów zdrowia	43
6.5.1	Przegląd systematyczny użyteczności	44
6.5.2	Użyteczności przyjęte w modelu	55
6.6	Analiza kosztów	58
6.6.1	Koszty leków.....	58
6.6.1.1	Ceny jednostkowe leków	58
6.6.1.2	Zużycie leków w trakcie trwania terapii.....	60
6.6.1.3	Zestawienie miesięcznych kosztów leków	63
6.6.2	Koszty podania / wydania leków	64
6.6.3	Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od progresji choroby	65
6.6.3.1	Koszty w okresie aktywnego leczenia	65
6.6.3.2	Koszty po zakończeniu aktywnego leczenia.....	66
6.6.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	67
6.6.5	Koszty diagnostyki molekularnej	68
6.6.6	Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby	69
6.6.7	Koszty diagnostyki i monitorowania po wystąpieniu progresji choroby.....	73
6.6.8	Koszty opieki końca życia	74
6.7	Zestawienie zbiorcze parametrów modelu.....	79
6.7.1	Analiza podstawowa.....	79
6.7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	82
6.7.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	86
7	Walidacja modelu.....	87
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	87
7.2	Walidacja konwergencji.....	88
7.3	Walidacja zewnętrzna.....	88
8	Wyniki analizy ekonomicznej.....	90
8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	90
8.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)	92
8.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	92
8.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	93
8.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)	94
8.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	94

8.4.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	95
8.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	95
8.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	99
8.4.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	102
8.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	102
8.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	111
8.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	117
8.4.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	117
8.4.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	120
9	Ograniczenia analizy	122
10	Dyskusja	123
11	Wnioski końcowe	125
12	Załączniki.....	126
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	126
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	127
12.2.1	Cel	127
12.2.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	127
12.2.3	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	127
12.2.4	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	128
12.2.5	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	129
	Spis Tabel	132
	Spis Wykresów	134
	Piśmiennictwo.....	136

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AC	Doksorubicyna + cyklofosfamid
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AKT	Serynowo-treoninowa kinaza AKT (z ang. <i>alpha serine/threonine-protein kinase</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALPE	Alpelisyb
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	Średnia powierzchnia ciała
CAPI	Kapiwasertyb
CDK4/6	Zależna od cyklin kinaza 4 i 6 (z ang. <i>Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6</i>)
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CTX	Cyklofosfamid
CUA	Analiza kosztów użyteczności (z ang. <i>Cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOX	Doksorubicyna
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/*
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
ER-dodatni/ ER+	Dodatni pod względem obecności receptora estrogenowego (z ang. <i>estrogen receptor-positive</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy
FULV	Fulwestrant
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSU	Użyteczności stanów zdrowia (z ang. <i>health state utilities</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IHC	immunohistochemia (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
IPD	Dane z poziomu pacjenta (z ang. <i>Individual Patient Data</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LH	Hormon luteinizujący
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>), hormon uwalniający gonadotropiny, gonadoliberyna, luliberyna, GnRH (ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
LY	Zyskane lata
LYG	Dodatkowe lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
mTOR	Mechanistyczny cel rapamycyny (z ang. <i>mechanistic target of rapamycin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>network meta-analysis</i>)
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OWSA	Analiza jednokierunkowa (z ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
PBO	Placebo
PD	Stan po progresji choroby (z ang. <i>progressed disease</i>)

PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>Prescribed daily dose</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PF	Stan wolny od progresji choroby (z ang. <i>progression free</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Progresja choroby
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
PTEN	Gen supresorowy zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10 (z ang. <i>phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
PXL	Paklitaksel
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RIB	Rybocyklib
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TK	tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i>).
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Próg opłacalności (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania kapiwasertybu (produkt leczniczy Truqap®) w skojarzeniu z fulwestranem, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland, w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Truqap® 160 mg tabletki powlekane, 64 szt. (GTIN: 5000456083119),
- Truqap® 200 mg tabletki powlekane, 64 szt. (GTIN: 5000456083126),

w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C 50)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W wykorzystanym modelu o strukturze przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*) wyszczególniono trzy stany zdrowotne, w których mogą

znajdować się chorzy: stan bez progresji (PF, z ang. *progression free*), stan po progresji choroby (PD, z ang. *progressed disease*; choroba potwierdzona radiologicznie), zgon pacjenta (stan absorbujący; definiowano jako zgon z dowolnej przyczyny). Analizę kosztów przeprowadzono w miesięcznych cyklach obliczeniowych.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Truqap® 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatniego), 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.

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie kapiwasertybu (produkt leczniczy Truqap® tabletki powlekane 160 mg lub 200 mg), wskazanego do stosowania w skojarzeniu z fulwestranem (schemat CAPI + FULV). Na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD *Truqap® 2024*) jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto **alpelisyb w skojarzeniu z fulwestranem** (ALPE + FULV) oraz **fulwestrant** (FULV), wybrany jako reprezentatywna dla całej grupy hormonoterapii technologia opcjonalna.

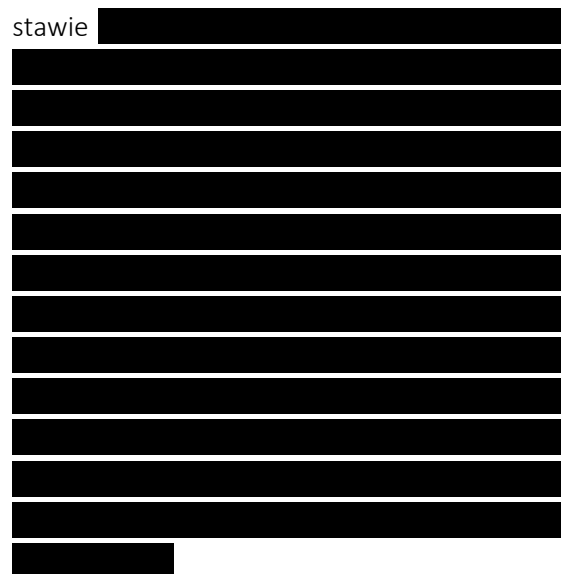
W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną: czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czas całkowitego przeżycia (OS), oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę ekonomiczną dla porównania ze standardową chemioterapią przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem) oraz technologii opcjonalnych (alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant), z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii, oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii, oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią. Uzupełniając wykonano również analizę efektywności kosztów dla zyskanych lat życia (LYG).

Dane dotyczące efektywności klinicznej kapiwasertybu oraz fulwestrantu pochodziły z porównania pośredniego badania RCT III fazy *CAPItello-291* (publikacja główna: *Turner 2023*) oraz randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej II fazy *FAKTION* (publikacja główna: *Jones 2020*), oceniającej skuteczność leczenia skojarzonego kapiwasertybem i fulwestrantem pacjentek z potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. Ocena efektywności alpelisybu pochodziła natomiast z randomizowanego badania klinicznego III fazy *SOLAR-1* (publikacja główna: *André 2019*), w którym oceniano efektywność terapii ALPE + FULV u chorych na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

Indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania *CAPItello-291* posłużyły do dopasowania modeli przeżycia (OS i PFS) do ramienia referencyjnego modelu (fulwestrantu w monoterapii).

Testowano dopasowanie najważniejszych modeli wykorzystywanych standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, gamma oraz uogólniony gamma, a wyboru modelu podstawowego dokonano w oparciu o kryterium informacyjne AIC, wizualną ocenę wykresu krzywych oraz zasadność kliniczną długo-okresowych projekcji przeżycia w modelu. Krzywe przeżycia dla wnioskowanej technologii (CAPI + FULV) oraz drugiego z komparatorów (ALPE + FULV) modelowano następnie na podstawie



W modelu przyjęto **dożywotni horyzont czasowy** (obejmujący 20 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z **perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)**. Ze względu na znikomy udział kosztów pacjenta w całkowitych wydatkach, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

W analizie kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania porównywanych interwencji, koszty diagnostyki

i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki molekularnej, koszty dalszych linii aktywnego leczenia, koszty monitorowania choroby po progresji oraz koszty opieki terminalnej. Ceny wnioskowanej technologii przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu Truqap®, a ceny leków refundowanych – na poziomie aktualnych cen efektywnych. Analizę przeprowadzono w wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii oraz bez uwzględnienia RSS.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową i scenariuszową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających CAPI + FULV w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Zastosowanie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego ([REDACTED]) oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci zyskanych QALY (0,69 QALY względem leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 0,93 QALY względem fulwestrantu w monoterapii).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi: [REDACTED]

Analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, inkrementalne koszty wnioskowanej technologii [REDACTED]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie miał zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza progowa

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania, również w analizie progowej przyjęto jednakową cenę dla obu prezentacji leku Truqap® (opakowanie 64 tabl. a 160 mg i opakowanie 64 tabl. a 200 mg).

Progową cenę zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Truqap® 64 tabl. a 160 mg oraz Truqap® 64 tabl. a 200 mg oszacowano na

Analiza wrażliwości

W jednokierunkowej AW, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z oszacowaniami

[REDACTED]

W scenariuszowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w następujących scenariuszach:

[REDACTED]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, punktowe oszacowanie ICUR było [REDACTED] do swojego deterministycznego odpowiednika. Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Truqap® w połączeniu z fulwestrantem jest strategią kosztowo-efektywną [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi ze zmianami w obrębie szlaku AKT jest strategią [REDACTED]

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

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji kapiwasertybu znacznie poszerzałaby możliwości terapeutyczne u pacjentek z zaawansowanym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. Obecnie standardem opieki nad chorymi po progresji w trakcie/po terapii hormonalnej jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA* opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie różnych części szlaku AKT są bardzo ograniczone i de facto sprowadzają się do zastosowania terapii zalecanych w populacji ogólnej, bez potwierdzonych zmian molekularnych tj. hormonoterapii. Należy przy tym zauważyć, że opcje leczenia takie jak alpelisyb wiążą się z poważnymi obawami dotyczącymi ich toksyczności. Ponadto alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym. W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba udostępniania pacjentom polskim nowych opcji leczenia, które nie tylko wydłużą czas skutecznej terapii poprzez przedłużenie wrażliwości na hormonoterapię i inhibitory CDK4/6, ale także wykażą silną skuteczność w warunkach po leczeniu inhibitorem CDK4/6, z możliwym do opanowania profilem tolerancji.

Terapia skojarzona kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem umożliwia oddziaływanie na szlak PI3K/AKT/mTOR i reprezentuje nowy mechanizm działania na guzy, których progresja jest zależna od sygnalizacji poprzez ten szlak.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania kapiwasertybu (produkt leczniczy Truqap®) w skojarzeniu z fulwestrantem, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland, w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Truqap®™ 160 mg tabletki powlekane, 64 szt. (GTIN: 5000456083119),
- Truqap®™ 200 mg tabletki powlekane, 64 szt. (GTIN: 5000456083126),

w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C 50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Truqap® 2024*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Truqap® 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Truqap® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Truqap® ze środków publicznych, populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim),

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

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.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem będzie stosowany w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*, w drugiej lub trzeciej linii leczenia po menopauzie, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6, po spełnieniu kryteriów kwalifikacji:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu *HER2* (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH));
- udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: *PIK3CA* lub *AKT1* lub *PTEN*;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan:
 - pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH.
 - przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)).
- mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego).
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;

- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z podgrupą pacjentów z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* w rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *CAPItello-291* (publikacja główna: *Turner 2023*, szczegóły w *AKL Truqap® 2024*) – wieloośrodkowej, randomizowanej próbie klinicznej z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo kapiwasertybu w terapii skojarzonej z fulwestrantem u dorosłych kobiet i mężczyzn w wieku premenopauzalnym, okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym, z miejscowo zaawansowanym (tj. pierwotnie nieoperacyjnym) lub przerzutowym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi, po wcześniejszym leczeniu inhibitorem aromatazy, z lub bez inhibitorów CDK4/6.

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie kapiwasertybu (produkt leczniczy Truqap® tabletki powlekane 160 mg lub 200 mg), wskazanego do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej (*ChPL Truqap®*).

Kapiwasertyb jest silnym, selektywnym inhibitorem aktywności kinazowej wszystkich 3 izoform kinazy serynowo-treoninowej AKT (AKT1, AKT2 i AKT3). Mechanizm jego działania polega na zmniejszeniu wzrostu linii komórkowych wywodzących się z guzów litych i zaburzeń hematologicznych, w tym linii komórkowych raka piersi z mutacjami *PIK3CA* lub *AKT1* bądź bez tych mutacji lub ze zmianami w genie *PTEN* (*ChPL Truqap®*).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zgodnie ze schematem stosowania kapiwasertybu, określonym w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Truqap®*), zalecana dawka produktu leczniczego Truqap® wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę przyjmowane w odstępach około 12 godzin (całkowita dawka dobową to 800 mg) przez 4 dni w ciągu tygodnia, po których następują 3 dni bez leczenia. Schemat dawkowania leku podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania leku Truqap® w tygodniowym cyklu (*ChPL Truqap®*, *CAPitello-291*).

Dzień	1	2	3	4	5*	6*	7*
Rano	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	-	-	-
Wieczorem	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	-	-	-

* bez przyjmowania leku w dniu 5, 6 i 7.

Leczenie kapiwasertybem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dodatkowo zgodnie z ChPL i wnioskowanym programem lekowym, produkt leczniczy Truqap® należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane w 1., 15. i 29. dniu, a następnie raz na miesiąc. Opisany schemat terapii skojarzonej stosowany był również w próbie klinicznej *CAPitello-291* (Turner 2023).

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych możliwe jest przerwanie leczenia lub odpowiednie zmniejszenie dawki, zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w tabeli poniżej. Dawkę kapiwasertybu można zmniejszyć maksymalnie dwa razy (*ChPL Truqap®*).

Tabela 2. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki leku Truqap® z powodu zdarzeń niepożądanych (*ChPL Truqap®*).

Truqap®	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	400 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 200 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	320 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 160 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Jedna tabletką 200 mg dwa razy na dobę

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Truqap® 2024*)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Truqap® 2024*), jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem** (ALPE + FULV). Alpelisyb (produkt leczniczy Piqray) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.9.FM (MZ 19/03/2025) w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z mutacją *PIK3CA* w pierwszej lub drugiej linii leczenia po uprzednim zastosowaniu inhibitorów aromatazy, u chorych z mutacją genu *PIK3CA* ([REDACTED]). W przypadku chorych z mutacją genu *PIK3CA*, terapia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem obejmuje 1. lub 2. lub 3. linię leczenia, możliwość zastosowania po jakiegokolwiek hormonoterapii (nie tylko po IA) oraz możliwość zastosowania u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym (alpelisyb może być stosowany tylko u pacjentek w wieku pomenopauzalnym).

Ze względu na brak możliwości wyszczególnienia podgrupy chorych z mutacją genu *PIK3CA* w pierwszej lub drugiej linii leczenia w modelu globalnym, oraz wykazaną porównywalną skuteczność CAPI + FULV w podgrupach ze zmianami w *PIK3CA*, *AKT1* i *PTEN* (zob. badanie *CAPItello-291*, publikacja główna *Turner 2023*), a także fakt, że mutacje genu *PIK3CA* stanowią ok. 80% wszystkich zmian w obrębie szlaku AKT (*BIA Truqap® 2024*), przyjęto, że alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem będzie stanowić komparator dla CAPI + FULV w całej populacji wnioskowanej.

Dodatkowo jako drugi komparator w populacji wnioskowanej wybrano **fulwestrant** (FULV), przyjęty jako reprezentatywną dla całej grupy hormonoterapii technologią opcjonalną, z uwagi na wytyczne kliniczne, dostępność danych (ramię referencyjne w badaniu rejestracyjnym *CAPItello-291*) w oraz fakt, że kapiwasertyb jest leczeniem dodanym do hormonoterapii fulwestrantem (*APD Truqap® 2024*).

Zalecana dawka alpelisybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi wynosi 300 mg (tabletki powlekane po 150 mg) raz na dobę w sposób nieprzerwany. Lek należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Alpelisyb należy podawać jednocześnie z fulwestrantem w zalecanej dawce 500 mg podawanej domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności (*ChPL Piqray*).

Zalecana dawka fulwestrantu w monoterapii wynosi 500 mg, podawane w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki (*ChPL Faslodex*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych
- Użyteczności stanów zdrowia.

Dane dotyczące efektywności klinicznej kapiwasertybu oraz fulwestrantu pochodziły z porównania pośredniego badania RCT III fazy *CAPitello-291* (publikacja główna: *Turner 2023*) oraz randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej II fazy *FAKTION* (publikacja główna: *Jones 2020*), oceniającej skuteczność leczenia skojarzonego kapiwasertybem i fulwestrantem pacjentek z potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. Ocena efektywności alpelisybu pochodziła natomiast z randomizowanego badania klinicznego III fazy *SOLAR-1* (publikacja główna: *André 2019*), w którym oceniano efektywność terapii ALPE + FULV u chorych na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Truqap® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie produkt leczniczy Truqap® nie jest systemowo finansowany ze środków publicznych (MZ 19/03/2025). Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie dwóch prezentacji produktu Truqap® (opakowania: 64 tabl. powł. a 200 mg i 64 tabl. powł. a 160 mg), w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Zakładane jest utworzenie nowej grupy limitowej, w której umieszczony zostałby wyłącznie lek Truqap® – założenie takie jest spójne z praktyką refundacyjną w Polsce, w ramach której substancje czynne refundowane w programach lekowych zwyczajowo umieszczane są w odrębnych grupach. Taka sytuacja ma również miejsce w rozważanym wskazaniu, w którym dostępne leki również umieszczone są w odrębnych grupach (MZ 19/03/2025).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2023, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Truqap® będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 3).

Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Truqap®.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawa 2023		Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychicznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego		Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
	zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni		Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3		Nie spełnia kryterium.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Proponowane ceny urzędowe produktu leczniczego Truqap® przedstawiono w poniższej tabeli. W kalkulacjach limitu finansowania założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa brutto prezentacji o najwyższej cenie hurtowej za jednostkę substancji czynnej, tj. Truqap® 160 mg tabletki powlekane, 64 szt.

Tabela 4. Wnioskowane ceny urzędowe leku Truqap®.

Produkt leczniczy	CZN	UCZ	CH	CHB	Limit finansowania
Truqap® 200 mg tabletki powlekane, 64 szt.					
Truqap® 160 mg tabletki powlekane, 64 szt.					

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), który polega na

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap® we wskazaniu leczenia 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, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb).

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe	
Substancja czynna	kapiwasertyb	
Dawka	200 mg	160 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	64 tabletki	64 tabletki
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾		
Urzędowa cena zbytu ²⁾		
Cena hurtowa ³⁾		
Cena hurtowa brutto ⁴⁾		
Grupa limitowa ⁵⁾	nowa, obejmująca kapiwasertyb	nowa, obejmująca kapiwasertyb
Podstawa limitu w grupie	Nie	Tak

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe	
PDD ⁶⁾	457,14 mg (= 4 × 200 mg × 4 dni / 7 dni)	365,71 mg (= 4 × 160 mg × 4 dni / 7 dni)
Liczba PDD w opakowaniu	28	28
Wysokość limitu finansowania		
Cena hurtowa / PDD		
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy	0 zł	0 zł
Koszt dziennej terapii ⁷⁾		
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)		

¹⁾ wnioskowana cena zbytu netto; ²⁾ cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); ³⁾ cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); ⁴⁾ cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); ⁵⁾ nowa, odrębna grupa limitowa; ⁶⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym; ⁷⁾ według CZN oraz PDD.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (APD Truqap® 2024),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (AKL Truqap® 2024).

Do oszacowań ekonomicznych wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszybie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych, przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej CAPI + FULV (AKL *Truqap*® 2024) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 6.5.1).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkową i scenariuszową). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 24/10/2023).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną dla wnioskowanej populacji przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem) oraz technologii opcjonalnych (alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem, fulwestrant w monoterapii), z wyszczególnieniem:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Uzupełniając wykonano również analizę efektywności kosztów dla zyskanych lat życia (LYG).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Truqap®, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7; *Ustawa 2023*). Obowiązująca od 30 października 2024 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **217 641 zł** (*GUS 30/10/2024*).

W badaniu rejestracyjnym III fazy *CAPItello-291* wykazano wyższość kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do leczenia wyłącznie fulwestrantem (pacjentom podawano w ramieniu kontrolnym placebo w celu zaślepienia), tj. strategią leczenia refundowaną ze środków publicznych w Polsce. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Uznano jednocześnie, że z racji względnie niewielkich, zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje), przyjęta perspektywa jest równoważna wspólnej perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorych, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok. Jednocześnie, horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii. (*AOTMiT 2016*).

Ze względu na przyjętą technikę analizy kosztów-użyteczności oraz fakt, że różnice w kosztach i wynikach ujawniają się w ciągu całego dalszego życia pacjenta, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 20 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *CAPItello-291*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie wynosi [REDACTED] lat, co oznacza, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego średnia wieku kohorty pacjentów w modelu wynosi [REDACTED] lat.

4.5 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w miesięcznych cyklach obliczeniowych ($365,25/12=30,44$ dnia), przyjętych za najkrótszy okres, w którym można zaobserwować zmianę przebiegu choroby lub jej objawów w ramach praktyki klinicznej.

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu, co zapobiega niedoszacowaniu lub przeszacowaniu obliczonych wartości QALY lub kosztów.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Alternatywne warianty dyskontowania testowano w analizie scenariuszy oraz jednokierunkowej AW.

5 Struktura modelu ekonomicznego

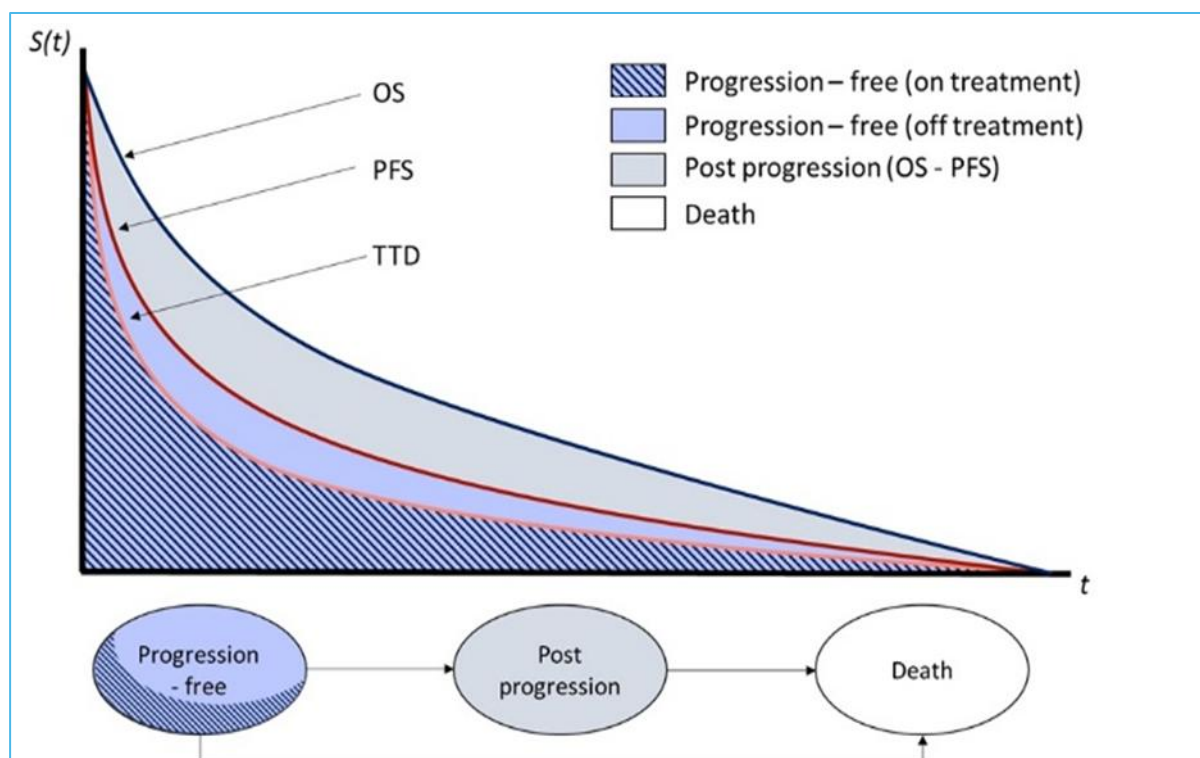
Zastosowany model farmakoekonomiczny (zwany dalej modelem) jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego Wnioskodawcy, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

W wykorzystanym modelu o strukturze przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*) wyszczególniono trzy stany zdrowotne, w których mogą znajdować się chorzy:

- Stan bez progresji (PF, z ang. *progression free*), w ramach którego wyróżniono podstany w okresie trwania (*on treatment*) i po zakończeniu leczenia (*off treatment*) porównywanymi interwencjami
- Stan po progresji choroby (PD, z ang. *progressed disease*; choroba potwierdzona radiologicznie),
- Zgon pacjenta (stan absorbujący; definiowano jako zgon z dowolnej przyczyny).

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Struktura modelu przeżycia podzielonego (PSM).



Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) uzyskane metodami analizy przeżycia w oparciu o badania RCT dla porównywanych interwencji są ekstrapolowane do horyzontu czasowego modelu i służą do podziału kohorty pacjentów na stany zdrowotne modelu.

Model przeżycia podzielonego (PSM) jest stosowany do symulacji rozkładu czasu przebywania w stanach zdrowotnych. Proporcja pacjentów przebywających w stanie PF jest bezpośrednio wyznaczana z wartości skumulowanych prawdopodobieństw PFS, natomiast proporcja w stanie PD jest wyliczana jako różnica między wartościami krzywych OS a PFS. Odsetek kohorty przebywający w stanie zgonu jest wyznaczany poprzez dopełnienie do jedności wartości krzywej OS. Średni czas przebywania kohorty w stanie wolnym od progresji można zatem interpretować jako pole pod krzywą PFS, natomiast średni czas w stanie progresji choroby – jako pole między krzywą OS a krzywą PFS. Podsumowując, proporcja pacjentów w każdym stanie zdrowotnym w dowolnym momencie (na cykl) jest obliczana następująco:

- Bez progresji = PFS (w tym podstany: w trakcie leczenia = TTD, po zakończeniu leczenia: PFS – TTD)
- Po progresji = OS – PFS
- Zgon = 1 – OS.

Zdefiniowane stany zdrowotne wykluczają się wzajemnie, co oznacza, że każdy pacjent może znajdować się tylko w jednym ze stanów w danym momencie. Reprezentują one kluczową sekwencję zdarzeń, których pacjenci mogą doświadczyć w trakcie leczenia zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka piersi. Obejmuje to wystąpienie progresji choroby, która wiąże się z istotnym pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, co wymaga zmiany leczenia i związanych z tym kosztów.

Aby uniknąć wartości ujemnych w poszczególnych stanach zdrowotnych, wartości PFS są ograniczone do wartości mniejszych lub równych OS przez cały horyzont czasowy modelu. Ryzyko zgonu jest również ograniczone do wartości większych lub równych podstawowemu wskaźnikowi zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji ogólnej, pod względem wieku i płci. Ma to na celu uniknięcie sytuacji, w których przeżycie pacjentów przewyższałoby przeżycie w populacji ogólnej. Zarówno OS, jak i PFS są ekstrapolowane poza okres obserwacji w badaniu *CAPitello-291* do horyzontu czasowego obejmującego całą długość przeżycia, przy użyciu parametrycznych funkcji przeżycia.

6 Parametry modelu

6.1 Charakterystyka wyjściowa populacji modelu

Charakterystyki wyjściowe kohorty modelu ekonomicznego zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *CAPitello-291* (dane niejawne, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem); zob. Tabela 4.

Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	■	<i>CAPitello-291</i> (podgrupa ze zmianami w obrębie szlaku AKT)
Odsetek kobiet	■	<i>CAPitello-291</i> (podgrupa ze zmianami w obrębie szlaku AKT)
Powierzchnia ciała (u kobiet)	■	<i>CAPitello-291</i> (populacja ITT)
Powierzchnia ciała (u mężczyzn)	■	<i>CAPitello-291</i> (populacja ITT)

6.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS)

6.2.1 Źródła danych i sposób modelowania przeżycia

Efekty zdrowotne oraz czas leczenia modelowano w oparciu o punkty końcowe typu *time-to-event* oceniane w badaniu *CAPitello-291*, tj.:

- Czas przeżycia całkowitego (OS)
- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania *CAPitello-291* posłużyły do dopasowania modeli przeżycia (OS i PFS) do ramienia referencyjnego modelu (██████████). Krzywe przeżycia dla wnioskowanej technologii (CAPI + FULV) oraz drugiego z komparatorów (ALPE + FULV) modelowano następnie na podstawie krzywej z ramienia referencyjnego oraz ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████

██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Zestaw standardowo stosowanych w analizie przeżycia modeli parametrycznych (wykładniczy, log-normalny, Weibulla, log-logistyczny, gamma, uogólniony gamma i Gompertza) został dopasowany do indywidualnych danych pacjentów dostępnych dla autorów modelu globalnego. Modele te użyto do projekcji przeżycia w horyzoncie obserwacji badania *CAPItello-291* aż do horyzontu dożywotniego.

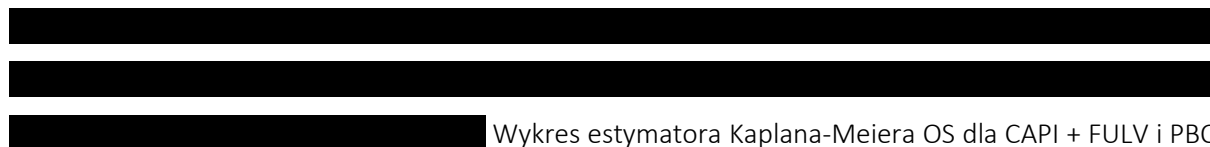
Zgodnie z wytycznymi *NCE DSU TSD14*, wybór preferowanego modelu parametrycznego przeżycia oparto na:

- Jakości dopasowania modelu do danych w horyzoncie badania, tj. wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC)
- Wizualnej oceny jakości dopasowania krzywej do danych z badania (estymatora Kaplana-Meiera)
- Oceny zasadności klinicznej długookresowych projekcji przeżycia w modelu.

Wiarygodność projekcji przeżycia wybranych modeli została zwalidowana o zewnętrzne dane z badań dotyczących miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi.

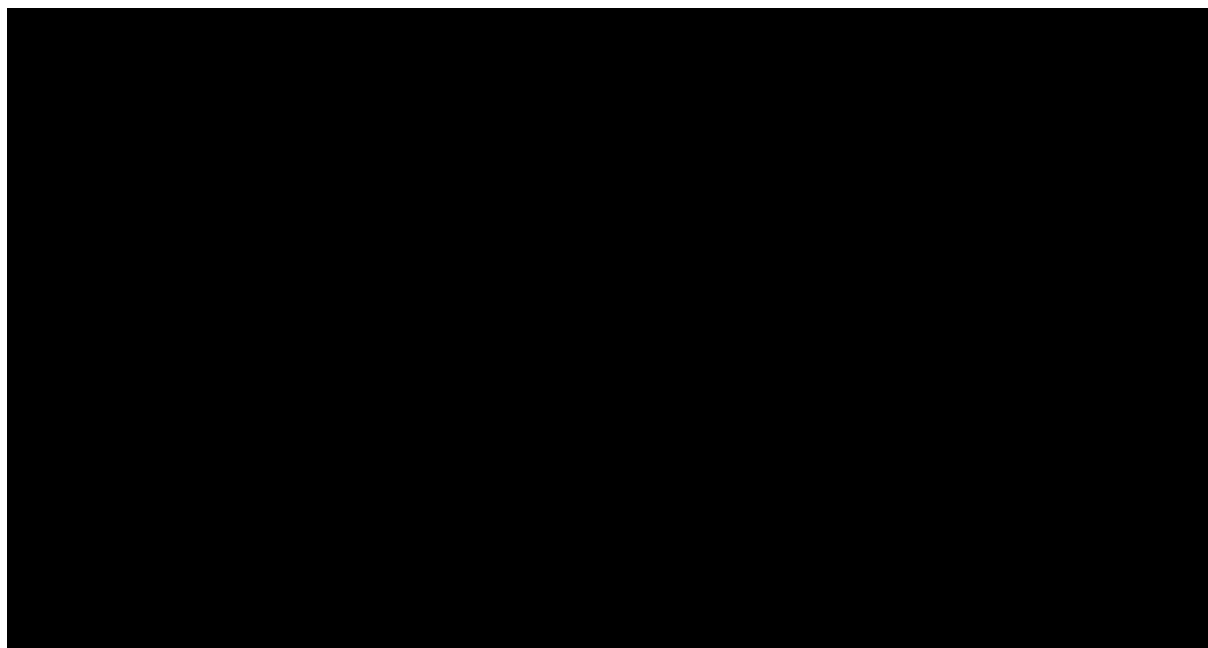
6.2.2 Krzywe przeżycia dla ramienia referencyjnego modelu ()

6.2.2.1 Przeżycie całkowite (OS)



Wykres estymatora Kaplana-Meiera OS dla CAPI + FULV i PBO + FULV przedstawiono poniżej.

Wykres 2.

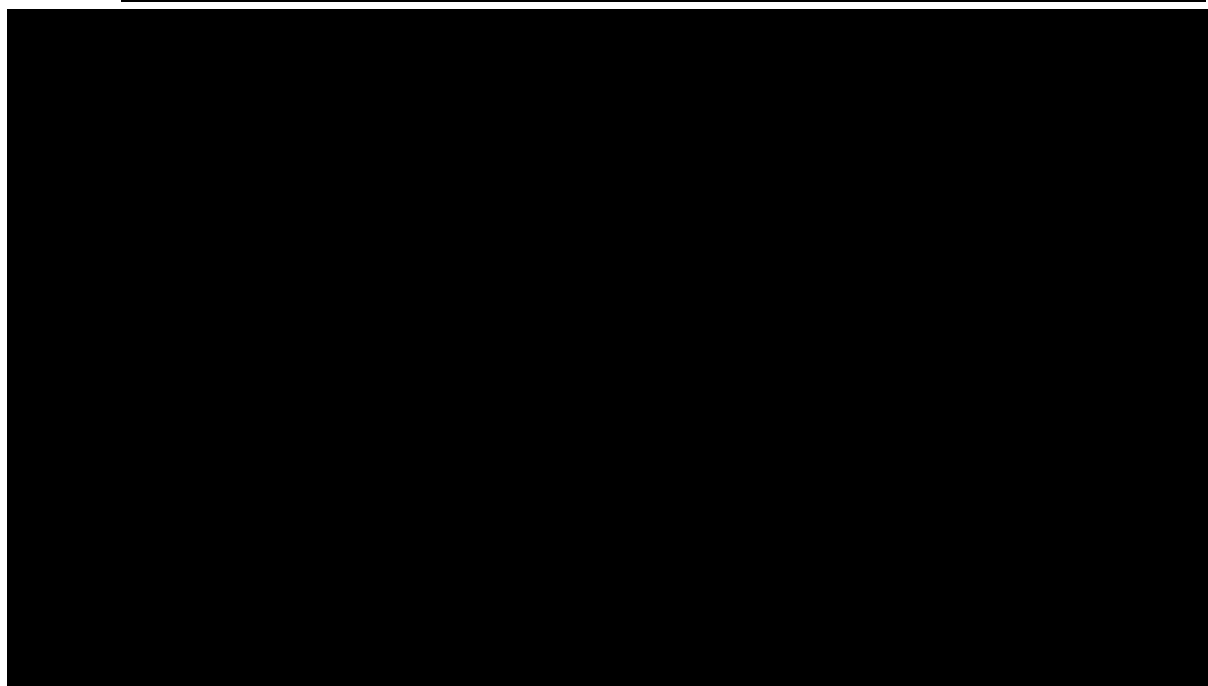


Do danych pacjentów z ramienia PBO + FULV dopasowano szereg niezależnych parametrycznych modeli przeżycia. Dopasowanie statystyczne raportowano w postaci kryteriów informacyjnych Akaike (AIC), gdzie niższa wartość wskazuje na lepsze dopasowanie do danych z badania *CAPitello-291*. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7.

Model parametryczny	[Redacted]		[Redacted]	
	AIC	ranking	AIC	ranking
Wykładniczy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Gamma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Log-normalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Log-logistyczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Uogólniony gamma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wykres 3



Wszystkie modele wykazały niewielkie różnice w jakości dopasowania do danych w porównaniu z modelem z najniższą wartością AIC dla populacji wnioskowanej. Uznano więc, że wszystkie zapewniają zbliżoną jakość dopasowania statystycznego do danych OS w horyzoncie badania *CAPItello-291*. Dodatkowa analiza wygładzonych wykresów hazardu wskazuje, że



Prawdopodobieństwa przeżycia w kluczowych punktach czasowych z każdego modelu przedstawiono w kolejnej tabeli.



Tabela 8.

Model	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat
Estymator K-M						
Wykładniczy						
Weibulla						
Log-normalny						
Log-logistyczny						
Gompertza						
Uog. gamma						
Gamma						

Na podstawie powyższych wyników uznano, że modele

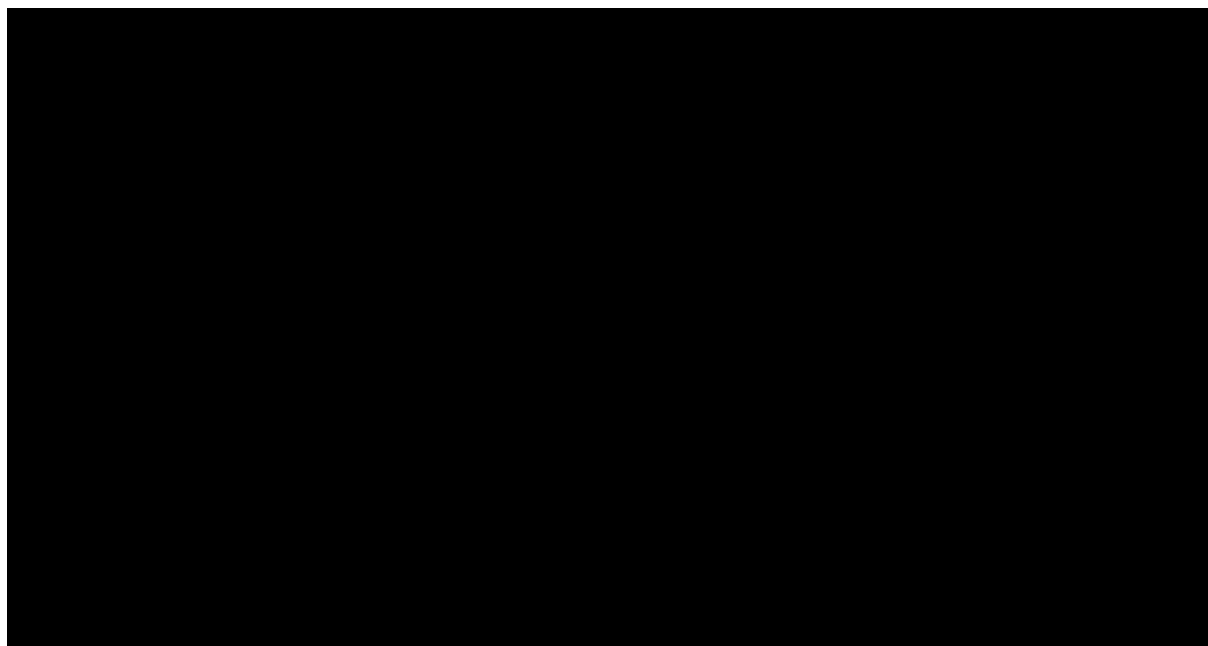
Na podstawie tych ocen, oraz biorąc pod uwagę nieco lepszą jakość dopasowania (niższą wartość AIC)

Wybór ten został zatwierdzony na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi i ekonomicznymi podczas prac nad modelem globalnym oraz jest zgodny z zaleceniami NICE, aby wybierać rozkłady parametryczne o dobrym dopasowaniu statystycznym i wysokiej wiarygodności klinicznej. Alternatywne rozkłady testowano w analizie scenariuszowej.

6.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W momencie odcięcia danych w badaniu *CAPItello-291*

Wykres 4.



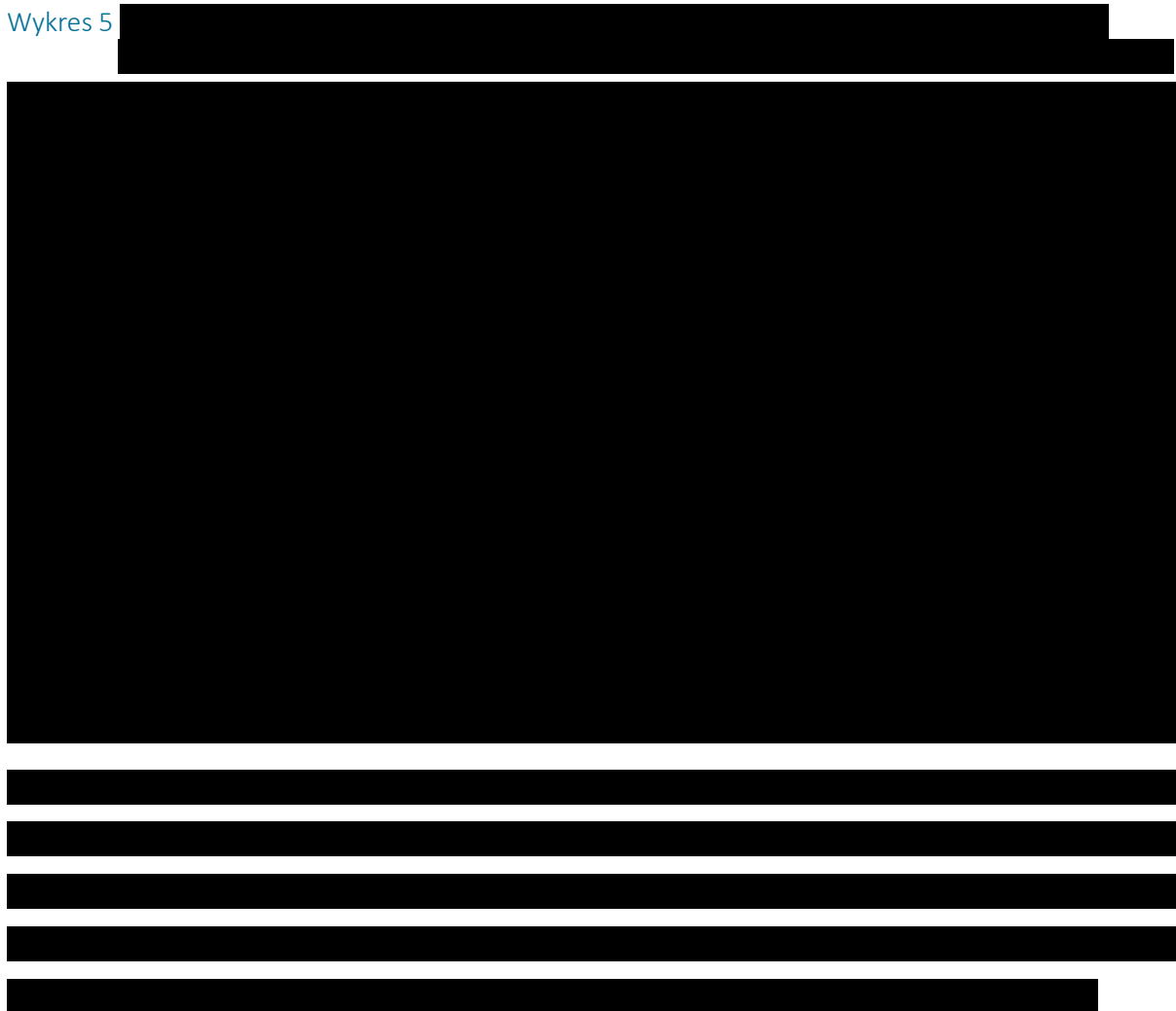
Analogicznie jak w modelowaniu OS (por. Rozdział 6.2.2.1), do danych PFS z ramienia PBO + FULV dopasowano szereg niezależnych parametrycznych modeli przeżycia. Dopasowanie statystyczne raportowano w postaci kryteriów informacyjnych Akaike (AIC), gdzie niższa wartość wskazuje na lepsze dopasowanie do danych z badania *CAPItello-291*. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9.

Model parametryczny	[Redacted]		[Redacted]	
	AIC	ranking	AIC	ranking
Wykładniczy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Weibulla	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Gamma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Log-normalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Log-logistyczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Uogólniony gamma	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Gompertza	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

Wykres 5



6.2.3 Krzywe przeżycia dla CAPI + FULV i ALPE + FULV

Jak wskazano w Rozdziale 6.2.1, krzywe OS i PFS dla wnioskowanej technologii oraz drugiego z komparatorów (ALPE + FULV) wyznaczono na podstawie

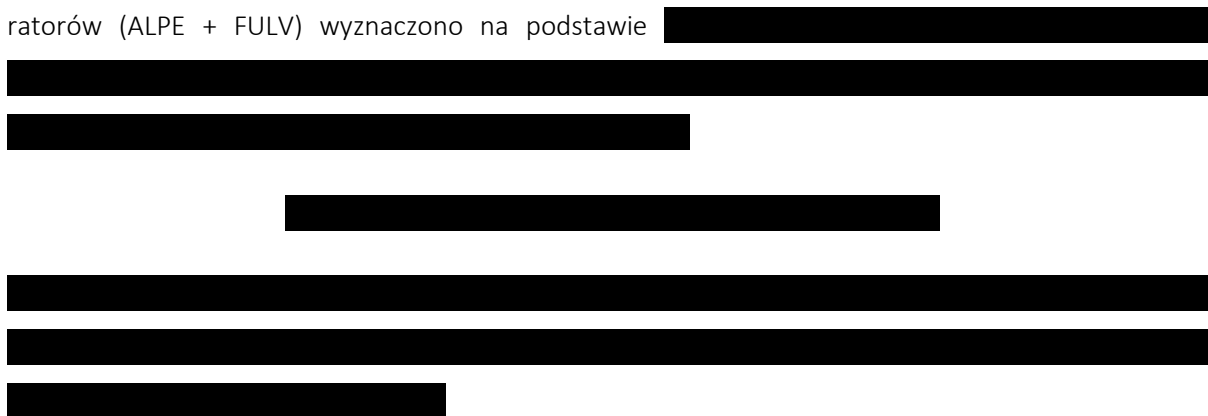


Tabela 10.

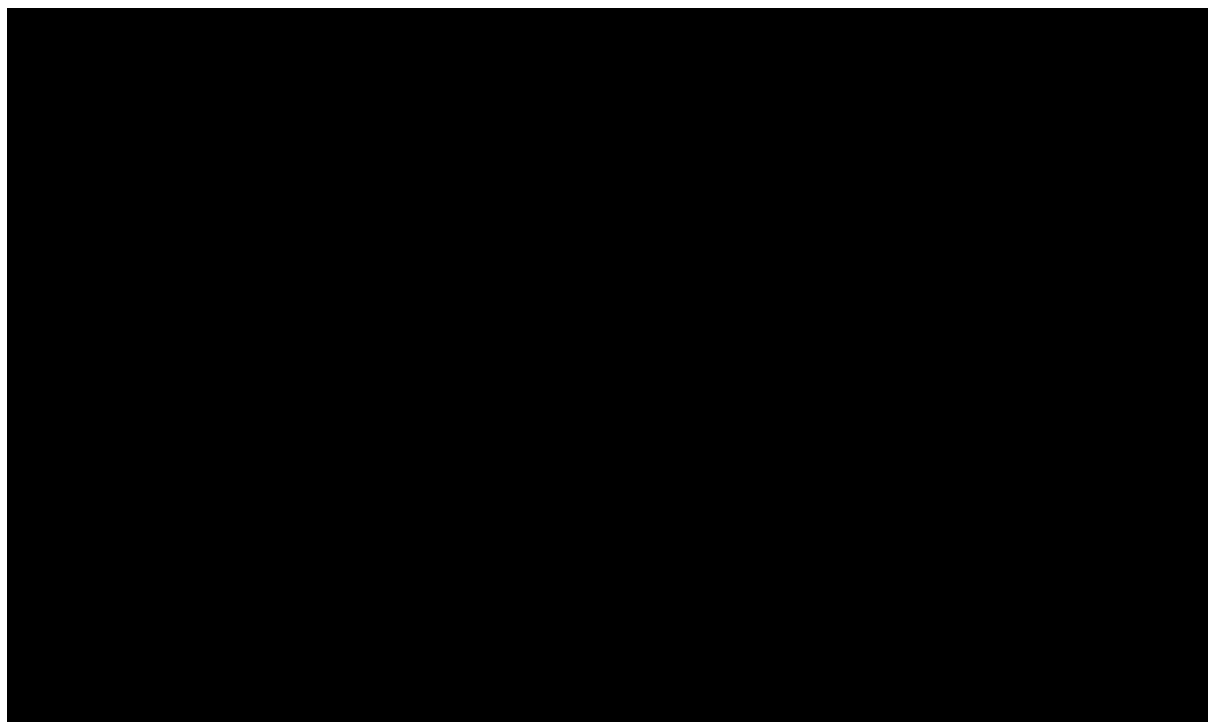
Category	Sub-category	Item	Value
Category 1	Sub-category 1	Item 1	Value 1
		Item 2	Value 2
Category 2	Sub-category 2	Item 3	Value 3
		Item 4	Value 4
Category 3	Sub-category 3	Item 5	Value 5
		Item 6	Value 6
Category 4	Sub-category 4	Item 7	Value 7
		Item 8	Value 8
Category 5	Sub-category 5	Item 9	Value 9
		Item 10	Value 10
Category 6	Sub-category 6	Item 11	Value 11
		Item 12	Value 12
Category 7	Sub-category 7	Item 13	Value 13
		Item 14	Value 14
Category 8	Sub-category 8	Item 15	Value 15
		Item 16	Value 16
Category 9	Sub-category 9	Item 17	Value 17
		Item 18	Value 18
Category 10	Sub-category 10	Item 19	Value 19
		Item 20	Value 20

6.2.4 Podsumowanie krzywych OS i PFS przyjętych w analizie podstawowej

Trugap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 6.



Zgodnie z przyjętym modelem podzielonego przeżycia (szczegóły w Rozdziale 5), przebieg ww. krzywych posłużył do cyklicznego rozkładu modelowanej kohorty do stanów zdrowotnych modelu (okres wolny od progresji choroby – zgodnie z wartością krzywej PFS, okres po progresji choroby – różnica wartości krzywych OS i PFS, zgon – dopełnienie do jedności wartości krzywej OS).

6.3 Częstość zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia 3. lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w każdym z ramion badania *CAPItello-291*. Częstość występowania danego zdarzenia niepożądanego wyznaczono dzieląc liczbę pacjentów, u których zaobserwowano dane zdarzenie przez liczbę chorych włączonych do analizy bezpieczeństwa w badaniu *CAPItello-291* (355 w ramieniu CAPI + FULV i 350 w ramieniu PBO + FULV). Dane dotyczące częstości występowania AEs w ramieniu ALPE + FULV zaczerpnięto z badania *SOLAR-1* (284 pacjentów).

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

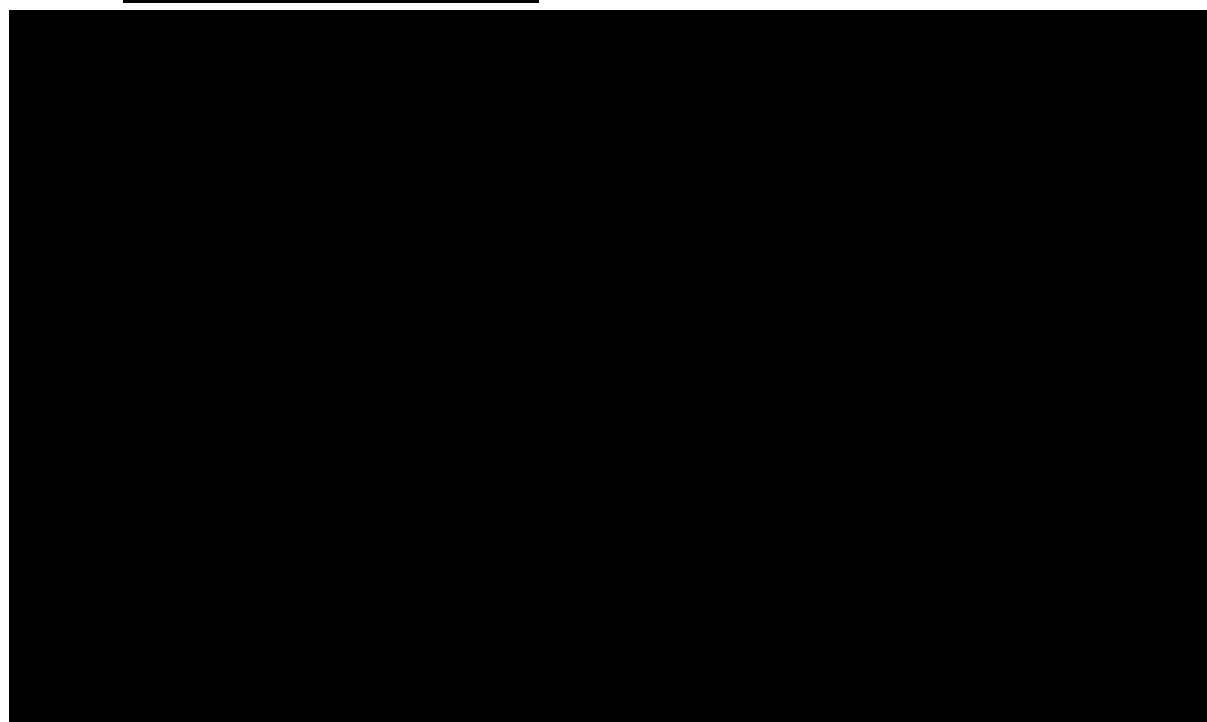
Zdarzenie niepożądane	CAPI + FULV (N = 355)	FULV (N = 181)	ALPE + FULV (N = 284)
Biegunka	9,3%	0,3%	7,0%
Wysypka	5,4%	0,3%	0,0%
Osutka plamisto-grudkowa	6,2%	0,0%	9,9%
Hiperglikemia	2,3%	0,3%	33,1%
Hipokaliemia	2,3%	0,0%	0,0%

Częstość AEs posłużyła w modelu do wyznaczenia utraty użyteczności związanej z AEs (zob. Rozdział 6.5.2) oraz kosztów leczenia AEs (zob. Rozdział 6.6.4).

6.4 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

Krzywe czasu do zakończenia leczenia CAPI + FULV i FULV oszacowano poprzez dopasowanie modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów z badania *CAPItello-291*. Wykres estymatora Kaplana-Meiera TTD wg poszczególnych substancji czynnych przedstawiono poniżej.

Wykres 7.

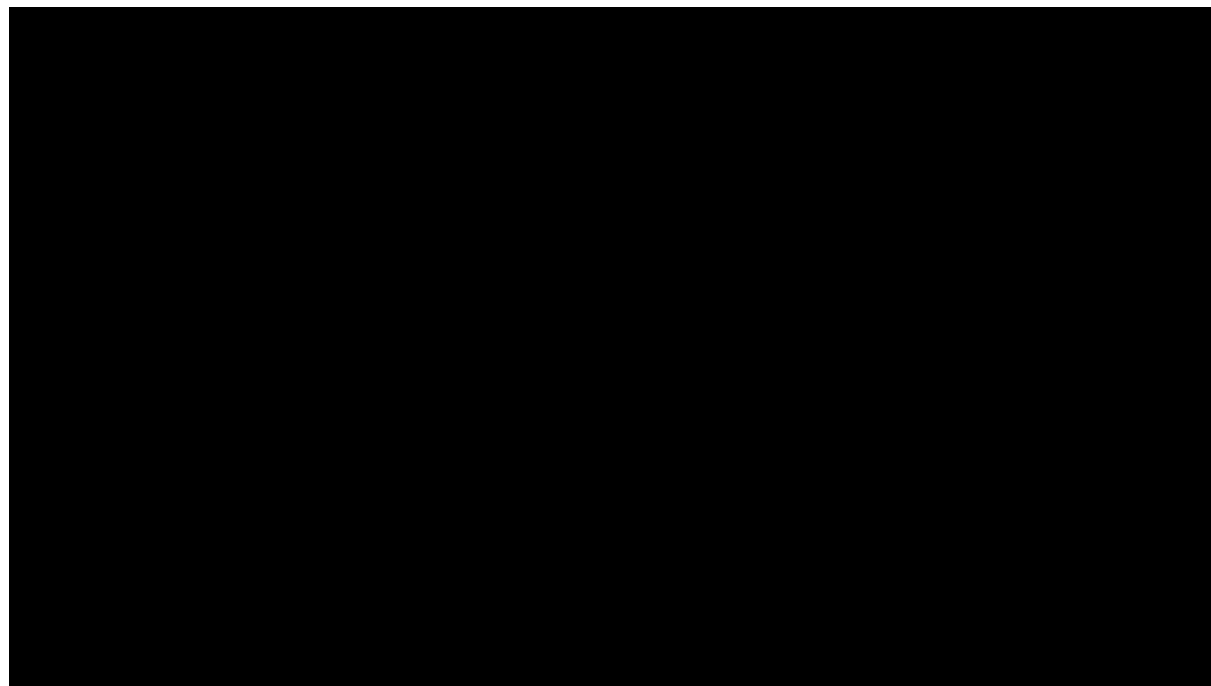


Modelowanie przeprowadzono oddzielnie dla każdej substancji czynnej, tj. dla fulwestrantu w monoterapii, fulwestrantu w skojarzeniu z kapiwasertybem i kapiwasertybu. [REDACTED]

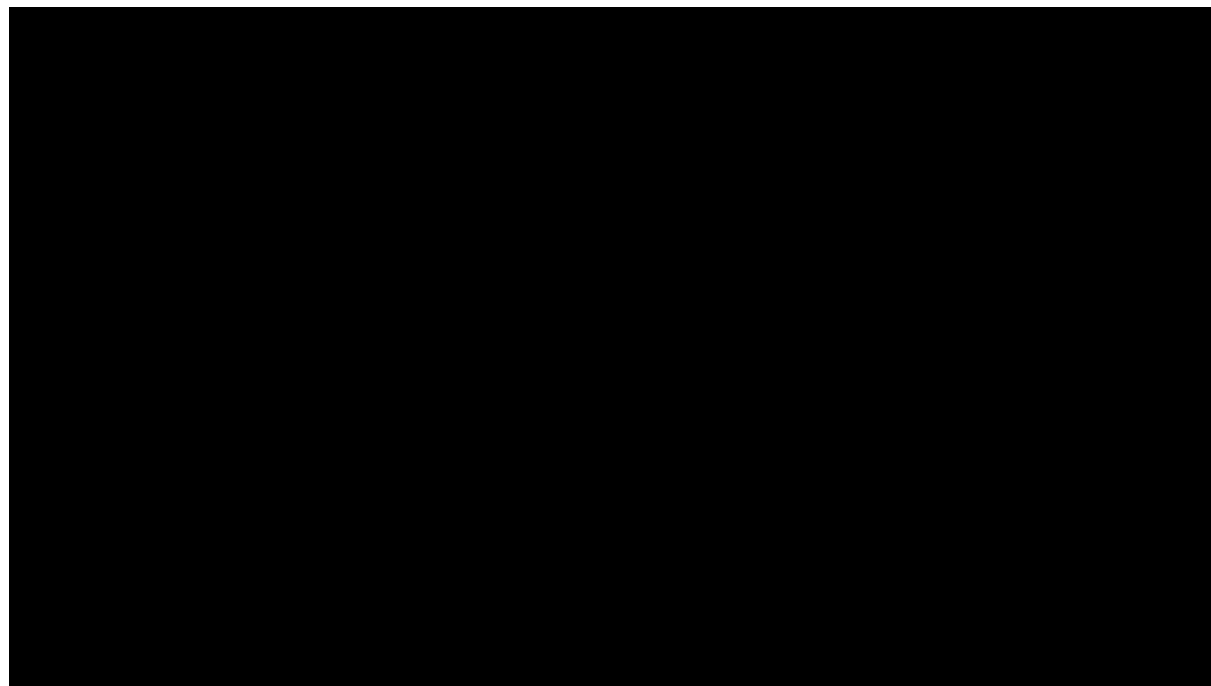
Tabela 12. [REDACTED]

Model parametryczny	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	AIC	ranking	AIC	ranking	AIC	ranking
Wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-normalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Log-logistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uogólniony gamma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 8



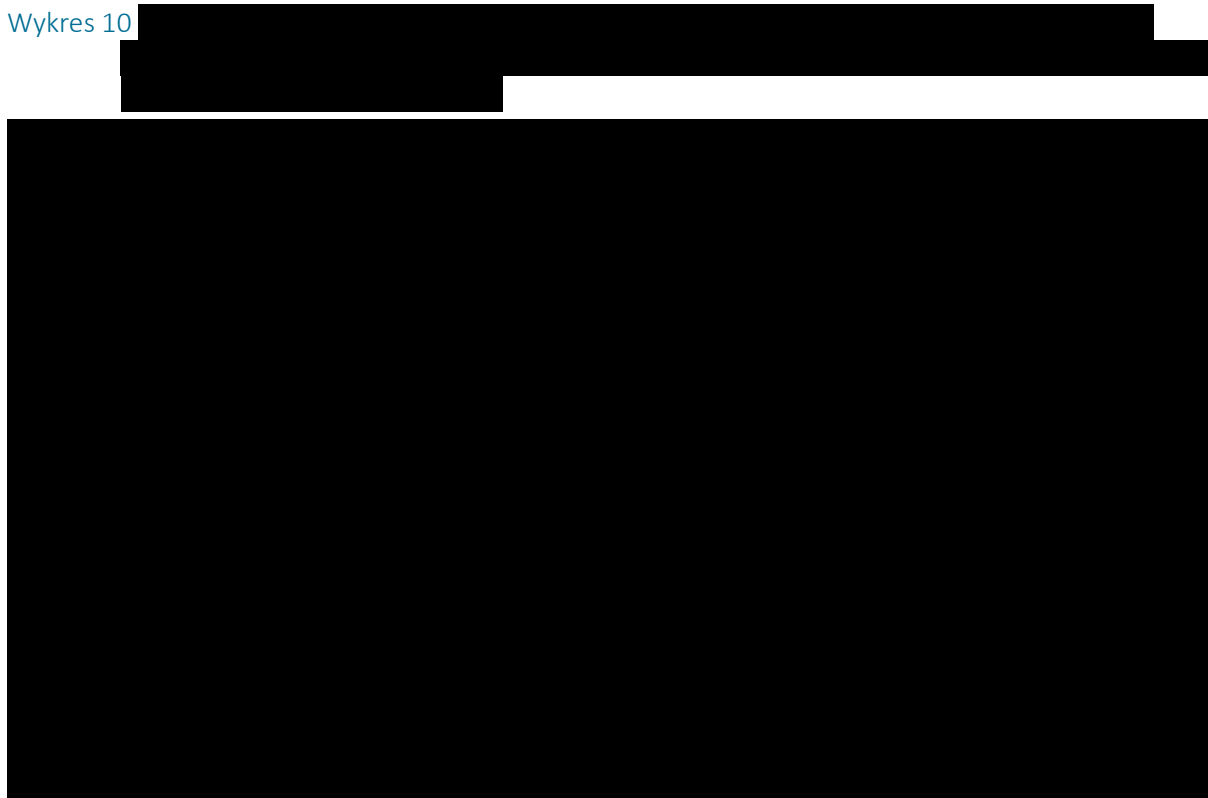
Wykres 9



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 10

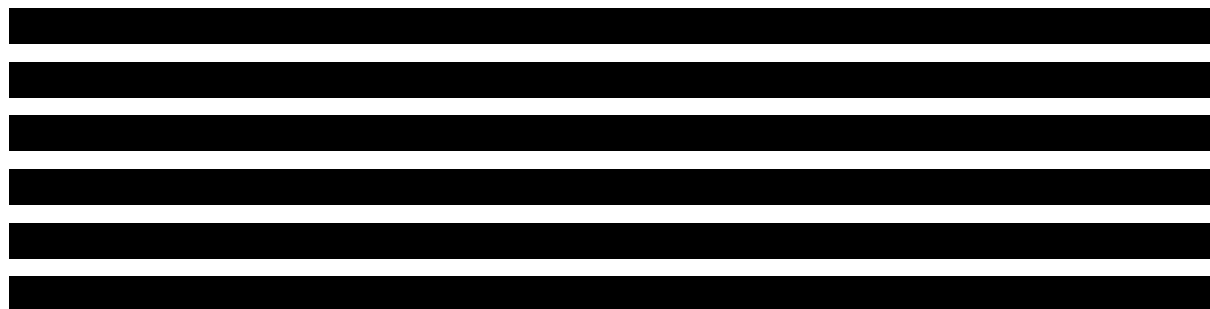


Wizualna ocena wykresów krzywych wskazuje, że wszystkie modele parametryczne realistycznie prognozują długookresowy rozkład czasu leczenia. Biorąc pod uwagę najlepsze dopasowanie



Alternatywne modele czasu trwania leczenia, jak również skrajnie konserwatywne założenie czasu leczenia zgodnie z krzywą PFS, testowano w analizie scenariuszy.

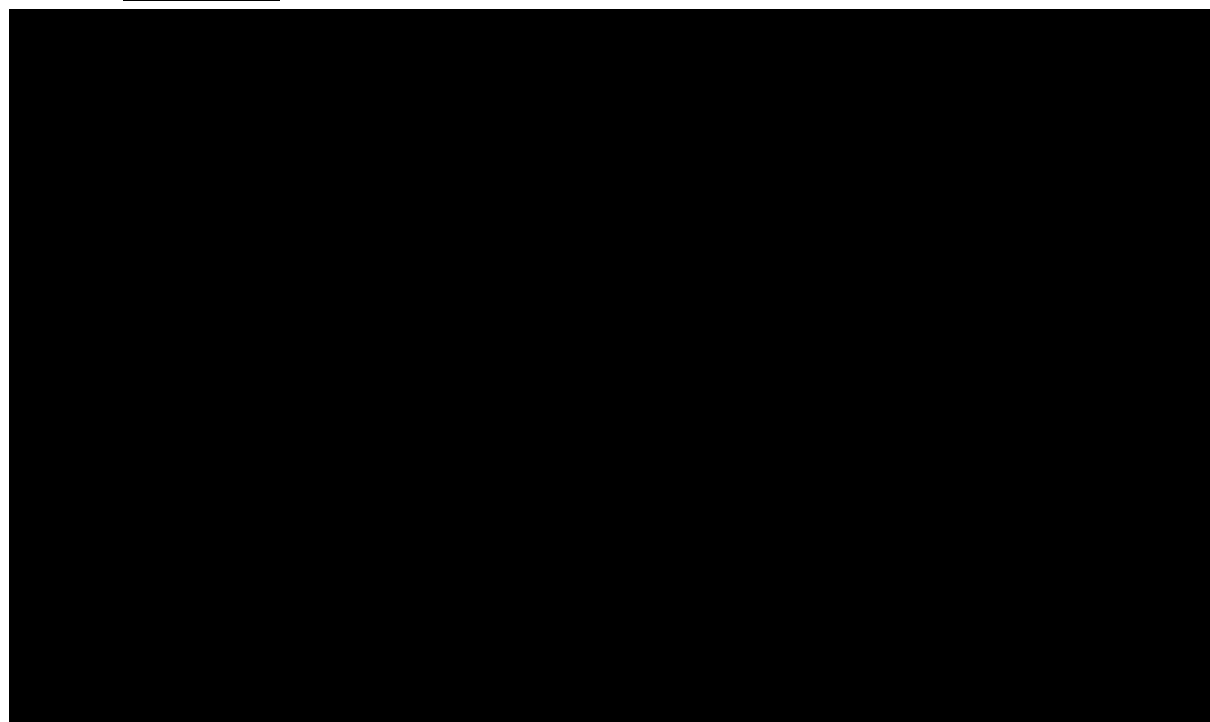
Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu czasu leczenia alpelisybem w badaniach klinicznych, krzywą czasu leczenia ALPE + FULV skonstruowano w oparciu o założenie, że





Zbiornicze zestawienie krzywych TTD przyjętych dla porównywanych strategii leczenia w analizie podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Wykres 11



Krzywe TTD posłużyły w modelu do kalkulacji kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie w okresie leczenia).

6.5 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów:

- Okres wolny od progresji choroby,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

6.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez PubMed). Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności dla populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, hormonozależnego, HER2- raka piersi, jednak nie uzyskano wyników spełniających kryteria włączenia do analiz, wobec czego poszerzono kryteria wyszukiwania do populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Na potrzeby analizy zaktualizowano systematyczny przegląd użyteczności przeprowadzony w analizie ekonomicznej, stanowiącej załącznik do wniosku o refundację atezolizumabu (Tecentriq) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi (AE Tecentriq 2022). Przegląd wykonano 02.02.2022 r. Aktualizację przeglądu przeprowadzono w dniu **29.10.2024 r.**

Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi	Inna niż dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi
Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych zaawansowanego raka piersi	Brak użyteczności dla zaawansowanego raka piersi
Język	Inny niż polski, angielski, niemiecki, włoski lub francuski

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. W pierwszej kolejności poszukiwano źródeł wtórnych i wartości użyteczności wyznaczonych w oparciu o

metody pośrednie, ponieważ strategia ta jest zalecana przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016) w pierwszej kolejności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

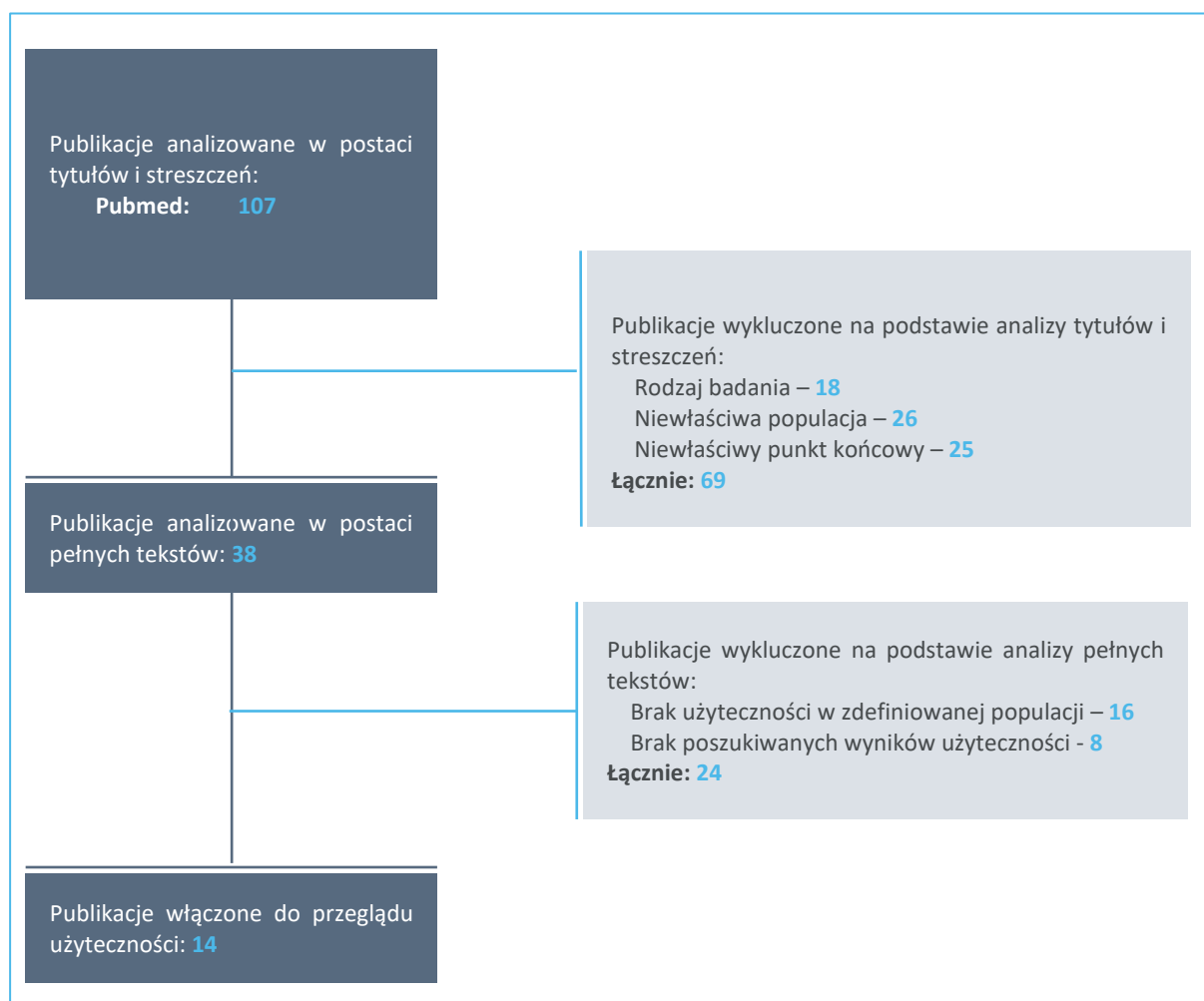
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND breast[tiab]	484 548
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	20 310
3	#1 AND #2	322
4	Search: #1 AND #2 Filters: from 2022/2/2- 3000/12/12	107

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania w aktualizacji przeglądu uzyskano łącznie **107 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 38 publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 12. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu zidentyfikowano i ostatecznie włączono 14 publikacji pełnotekstowych: *Bahl 2022, Gupta 2022, Jerusalem 2022, Lertwilaiwittaya 2023, Luu 2024, Lux 2022, Mahtani 2022, Milovic 2024, Ndirangu 2024, Park 2023, Rugo 2024, Shen 2022, Torres 2024, Wadasa-dawala 2023*, spełniających zdefiniowane kryteria.

Informacje dotyczące odnalezionych analiz oraz wartości użyteczności zestawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo w tabeli przedstawiono podsumowanie publikacji uwzględnionych w ocenie *AE Tecentriq 2022*.

Tabela 15. Wyniki wyszukiwania analiz dotyczących użyteczności stanów zdrowia (MEDLINE przez PubMed).

Źródło	Stan zdrowia		Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
Publikacje włączone do przeglądu AE Tecentriq 2022					
Hildebrandt 2014 (Niemcy)	Przerzuty odległe (n = 80)		0,887	EQ-5D	Kobiety (n = 494) i mężczyźni (n = 3) z rakiem piersi
	Nawrót (n = 21)		0,887		
Färkkilä 2013 (Finlandia)	Schyłkowa faza przerzutowego raka piersi (n = 25)		0,447 (0,370)	EQ-5D	Paliatywni rak piersi (n =27)
Slovacek 2009 (Czechy)	Przerzutowy rak piersi		0,55	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (n = 41)
Zhou 2009	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Lap + Kap (n = 0,64)		0,64 (0,258)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi HER2-do- datni, terapia Lap + Kap (n = 198) lub Kap (n = 201)
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap (n = 163)		0,66 (0,240)		
Sherrill 2008 (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap + Lap	okres bez progresji choroby i toksycz- ności (n = 168)	0,66	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi z HER2-do- datnim po niepowodzeniu chemio- terapii antracyklinami, taksoidami i/lub trastuzumabem
		progresja choroby (n = 50)	0,41		
	Przerzutowy rak piersi, 2 linia Kap	okres bez progresji choroby i toksycz- ności (n = 157)	0,66		
		progresja choroby (n = 67)	0,44		
Lidgren 2007 (Szwecja)	Przerzutowy rak piersi (n = 65)		0,685 [0,725]	EQ-5D	Rak piersi (n = 361)
Milne 2006 (Nowa Zelandia)	Zaawansowany rak piersi, terapia hor- monalna	EQ-5D Wielka Brytania	0,60	EQ-5D Wielka Bry- tania	Populacja zdrowych kobiet (n = 50)
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,54		
	Zaawansowany rak piersi „silny ból ko- ści wymagający RTH”	EQ-5D Wielka Brytania	0,25	EQ-5D Nowa Zelan- dia	
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,31		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
	Zaawansowany rak piersi „średnia do ciężkiej hiperkalcemia”	EQ-5D Wielka Brytania	-0,52	
		EQ-5D Nowa Zelandia	-0,05	
	Zaawansowany rak piersi „terapia CTH, brak RTH”	EQ-5D Wielka Brytania	0,51	
		EQ-5D Nowa Zelandia	0,48	
Pickard 2016 (Stany Zjednoczone)	Zaawansowany rak piersi	0,75 (0,17)	SF-6D	Zaawansowany rak piersi (n =52)
Shiomiwa 2017a (Japonia)	Pacjentki z rakiem piersi – do 60 miesiąca	0,741 [95% CI: 0,713–0,769]	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi, pacjentki leczone taksoidami (n=175)
	Pacjentki z rakiem piersi – do 30 miesiąca	0,750 [95% CI:0,728–0,772]		
	Przed progresją choroby – do 36 miesiąca	0,781 [95% CI:0,754–0,809]		
	Przed progresją choroby – do 12miesiąca	0,772 [95% CI:0,751–0,792]		
	Po progresji choroby – do 36 miesiąca	0,721 [95% CI:0,698–0,744]		
	0-6 miesiąca przed śmiercią	0,621 [95% CI:0,584–0,657]		
	6-12 miesiąca przed śmiercią	0,713 [95% CI:0,688–0,738]		
Wood 2017 (Stany Zjednoczone, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania)	ogółem	0,73 (0,29)	EQ-5D-3L	HR+/HER2- zaawansowany / przerzutowy rak piersi
	CTH	0,74 (0,27)		
	Terapia endokrynologiczna	0,73 (0,31)		
	Przerzuty do kości	0,68 (0,34)		
	Przerzuty wisceralne	0,78 (0,26)		
	Przerzuty do kości i wisceralne	0,62 (0,33)		
	Ciężki ból	Łagodny (wg BPI)		
		Umiarkowany (wg BPI)		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
	Umiarkowany ból	Ciężki (wg BPI)	0,40 (0,45)	
		Łagodny (wg BPI)	0,78 (0,23)	
		Umiarkowany (wg BPI)	0,57 (0,37)	
		Ciężki (wg BPI)	0,23 (0,41)	
	Wpływ bólu na aktywność	Łagodny (wg BPI)	0,81 (0,20)	
		Umiarkowany (wg BPI)	0,59 (0,31)	
		Ciężki (wg BPI)	0,19 (0,45)	
Shiroiwa 2017 (Japonia)	Pierwsza linia leczenia	Terapia S-1	0,764 [95% CI:0,741-0,782]	EQ-5D Przerzutowy rak piersi
		Terapia taksoidami	0,742 [95% CI:0,0,720-0,764]	
Rautalin 2017 (Finlandia)	Przerzutowy rak piersi	0,74 (0,26)	EQ-5D-3L	Przerzutowy rak piersi
	Leczenie paliatywne	0,51 (0,29)		
Hagiwara 2017 (Japonia)	Terapia taksoidami	0 miesięcy	0,766 (0,156)	EQ-5D-3L Przerzutowy rak piersi
		3 miesięcy	0,773 (0,153)	
		6 miesięcy	0,753 (0,160)	
		12 miesięcy	0,784 (0,184)	
	Terapia S-1	0 miesięcy	0,768 (0,166)	
		3 miesięcy	0,813 (0,160)	
		6 miesięcy	0,806 (0,166)	
		12 miesięcy	0,848 (0,159)	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
<i>The ACTION Study Group 2017</i> (Azja Południowo-Wschodnia)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,65 (0,24)	EQ-5D	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)
<i>Farha 2017</i> (Palestyna)	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)	0,60	EQ-5D-5L	Przerzutowy rak piersi (stadium IV)
<i>Claessens 2020</i> (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi (N = 92), w tym chore z TNBC (n=6)	ABC: 0,602 (0,312) TNBC: 0,574 (0,227)	EQ-5D-3L	Pacjentki włączone do rejestru <i>SO-NABRE</i> ; ocena prowadzona w trakcie wizyt ambulatoryjnych; do oceny włączano pacjentki niezależnie od aktywnego leczenia czy rodzaju stosowanej terapii
<i>Etikasari 2021</i> (Indonezja)	Przerzutowy rak piersi	przerzuty regionalne	EQ-5D-5L	Ocena jakości życia pacjentek chorych na raka piersi, będących po menopauzie
		przerzuty odległe		
<i>Iwatani 2021</i> (Japonia)	Przerzutowy rak piersi (N = 44)	0,832	EQ-5D-5L	Pacjentki z przerzutowym lub nawrotnym rakiem piersi
<i>Nahvijou 2021</i> (Iran)	Rak piersi stadium III (n = 158)	0,63 (0,013)	SF-6Dv2	Rak piersi (wyniki w podgrupach)
	Rak piersi stadium IV (n = 60)	0,62 (0,023)		
<i>Rugo 2018</i> (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi, przed terapią	0,697 (0,25) / 0,730 (0,21)	EQ-5D	Pacjentki włączone do badania <i>PA-LOMA-2</i> , leczone palbocyklibem i letrozolem / samym letrozolem. Do badania włączane były pacjentki z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wcześniej nieleczone w zaawansowanym stadium.
	Zaawansowany rak piersi, w trakcie terapii	0,736 (CI: 0,72-0,75) / 0,712 (0,69-0,73)		
	Zaawansowany rak piersi, po terapii	0,630 (0,30) / 0,662 (0,30)		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
Taira 2021 (Japonia)	Przerzutowy rak piersi (ocena wyjściowa w momencie włączenia do badania)	SD, n = 44	EQ-5D-3L	Pacjentki chore na przerzutowego raka piersi, włączone do badania RCT; w próbie oceniano efektywność nab-paklitakselu podawanego w standardowej dawce (SD) 260 mg/m ² , średniej dawce (MD) 220 mg/m ² , i niskiej dawce (LD) 180 mg/m ²
		MD, n = 45		
		LD, n = 46		
Verrill 2020 (Wielka Brytania)	Przerzutowy rak piersi (n = 97)	0,695 (0,262)	EQ-5D-5L	Pacjentki z wczesnym lub przerzutowym rakiem piersi, włączone do badania obserwacyjnego (wyniki przedstawione w grupach względem zaawansowania choroby)
Wang 2018 (Chiny)	Rak piersi w stadium III	0,774	EQ-5D	Zaawansowany rak piersi
	Rak piersi w stadium IV	0,686		
Yang 2020 (Chiny)	Przerzutowy rak piersi (n = 43)	0,74 (0,27)	EQ-5D-5L	Ocena jakości życia chorych na raka piersi (wyniki w grupach względem zaawansowania choroby)
Žigman 2020 (Chorwacja)	Zaawansowany rak piersi (n = 32)	0,68 (0,31)	EQ-5D	Analizę przeprowadzono na trzech grupach pacjentek: 1) obejmującą osoby zdrowe, znajdujące się w grupie wysokiego ryzyka; 2) chore na wczesnego raka piersi (<i>localized stage</i>); 3) chore na zaawansowanego raka piersi
Publikacje włączone w ramach aktualnego wyszukiwania				
Bahl 2022 (wieloośrodkowe)	HER2- przerzutowy rak piersi, leczenie kabazytaksem, n = 79 (1. linia po CTH)	■ przed rozpoczęciem terapii: 0,76* ■ w 3. cyklu: 0,79*	EQ-5D-5L	

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
		▪ w 5. cyklu: 0,84* ▪ po zakończeniu terapii: 0,75*		Potwierdzony histopatologicznie HER2- przerzutowy rak piersi (N = 158), 1. linia po CTH
	HER2- przerzutowy rak piersi, leczenie paklitakselem, n = 79 (1. linia po CTH)	▪ przed rozpoczęciem terapii: 0,78* ▪ w 3. cyklu: 0,80* ▪ w 5. cyklu: 0,76* ▪ po zakończeniu terapii: 0,70*		
Gupta 2022 (Indie)	Rak piersi stadium II (n = 110)	0,617 (0,289)	EQ-5D-5L	Chore na raka piersi, bez względu na stadium (N = 330)
	Rak piersi w stadium III (n = 174)	0,598 (0,322)		
	Rak piersi w stadium IV (n = 38)	0,556 (0,351)		
Jerusalem 2022 (wieloośrodkowe)	Progresja zaawansowanego rak piersi HR+/ HER2-, definiowana jako czas od progresji do zgonu pacjentki; ramię leczenia RIB + FULV	0,792 (95% CI: 0,774; 0,808)	EQ-5D-5L	Pacjentki po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+/ HER2-, włączone do próby klinicznej MO-NALEESA-3
	Progresja zaawansowanego rak piersi HR+/ HER2-, definiowana jako czas od progresji do zgonu pacjentki; ramię leczenia PBO + FULV	0,791 (95% CI: 0,766; 0,814)		
Lertwilaiwittaya 2023 (Tajlandia)	Przerzutowy rak piersi	0,80 (SE: 0,16)	EQ-5D-5L	Chore na raka piersi, z wyszczególnieniem wyników dla raka przerzutowego
Lou 2024 (Wietnam)	Przerzutowy rak piersi (n = 102)	0,79 (0,21)	EQ-5D-5L	Chore na raka piersi (N = 301), z wyszczególnieniem wyników dla raka przerzutowego
Lux 2022 (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> (n = 57)	0,67	EQ-5D-3L	Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacją lub bez mutacji w genie <i>BRCA1/2</i> , lub nieznanym statusem mutacji (N = 6 161)
	Zaawansowany rak piersi bez mutacji w genie <i>BRCA1/2</i> (n = 337)	0,72		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
Mahtani 2022 (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> ; leczenie inhibitorem PARP (n = 38)	0,83	EQ-5D-5L	Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> (N = 96)
	Zaawansowany rak piersi z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> ; chemioterapia (n = 58)	0,75		
Milovic 2024 (Serbia)	Przerzutowy rak piersi (n = 72)	0,646 (0,224)	EQ-5D-3L	Pacjentki z pierwotnym, nawrotnym lub przerzutowym rakiem piersi (N = 175)
Ndirangu 2024 (wieloośrodkowe)	Zaawansowany rak piersi HR+/ HER2, 1. Linia (n = 244)	0,77	EQ-5D-5L	Pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi HR+/ HER2- (N = 1 641) oraz zaawansowanym TNBC (N = 264)
	Zaawansowany rak piersi HR+/ HER2, 2. linia (n = 205)	0,70		
	Zaawansowany rak piersi HR+/ HER2, ≥ 3. linia (n = 50)	0,65		
	Zaawansowany TNBC, 1. Linia (n = 32)	0,77		
	Zaawansowany TNBC, 2. linia (n = 31)	0,71		
	Zaawansowany TNBC, ≥ 3. linia (n = 9)	0,79		
Park 2023 (Korea Południowa)	Przerzutowy rak piersi, ogółem (N = 298)	0,79 (0,13)	EQ-5D-5L	Chore na przerzutowego raka piersi (N = 298)
	Przerzutowy rak piersi, stan PFS (n = 248)	0,80		
	Przerzutowy rak piersi, stan PFS (odpowiedź na leczenie; n = 93)	0,82 (0,10)		
	Przerzutowy rak piersi, stan PFS (choroba stabilna; n = 155)	0,79 (0,12)		
	Przerzutowy rak piersi, stan po progresji (n = 50)	0,73 (0,19)		
	Przerzutowy rak piersi, leczenie wyłącznie CTH (n = 1341)	0,76 (0,145)		
	Przerzutowy rak piersi, wyłącznie HT (n = 541)	0,82 (0,10)		
	Przerzutowy rak piersi, wyłącznie terapia celowana (n = 151)	0,85 (0,07)		
	Przerzutowy rak piersi, leczenie CTH + HT (n = 211)	0,83 (0,05)		

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Źródło	Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SD)	Metoda	Populacja
	Przerzutowy rak piersi, leczenie CTH + terapia celowana (n = 541)	0,81 (0,10)		
	Przerzutowy rak piersi, HT + terapia celowana (n = 61)	0,82 (0,05)		
	Przerzutowy rak piersi, leczenie CTH + HT + terapia celowana (n = 1)	0,68		
Rugo 2024 (wieloośrodkowe)	Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak piersi HR+/HER2- ogółem (n = 446)	0,72 (0,20)	EQ-5D-5L	Chorzy na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, leczeni wcześniej takсанami, HT, inhibitorami CDK 4/6 oraz CTH 2-4. linii, włączeni do RCT III fazy TROPICS-02 (N = 543)
	Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak piersi HR+/HER2; chorzy otrzymujący w ramach terapii sacytuzumab gowitekan (n = 236)	0,73 (0,20)		
	Przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak piersi HR+/HER2; chorzy otrzymujący w ramach terapii SoC (n = 210)	0,72 (0,19)		
Shen 2022 (Chiny)	Zaawansowany rak piersi HR+/HER2-; przed rozpoczęciem terapii palbocyklibem (n = 82)	0,653 (95% CI: 0,622; 0,684)	EQ-5D	Chorzy na zaawansowanego raka piersi HR+/HER2-, leczeni palbocyklibem (N = 190)
	Zaawansowany rak piersi HR+/HER2-; po zakończeniu terapii palbocyklibem (n = 82)	0,819 (95% CI: 0,777; 0,861)		
Torres 2024 (Kanada)	Przerzutowy rak piersi (n = 81)	0,78 (0,14)	EQ-5D-5L	Chorzy na raka piersi (N = 341)
Wadasadawala 2023 (Indie)	Rak piersi stadium IV, ocena w ciągu 4 tygodni od rozpoznania (n = 28 [^])	0,836 (0,187)	EQ-5D-5L	Chorzy z potwierdzonym histopatologicznie rakiem piersi (N = 500)
	Rak piersi stadium IV, ocena w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia (n = 28 [^])	0,89		
	Rak piersi stadium IV, ocena w trakcie pierwszej wizyty kontrolnej, ciągu 6 miesięcy od zakończenia terapii (n = 28 [^])	0,87		

* dane szcztane z wykresu;

[^] obliczone na podstawie dostępnych danych.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również użyteczności wyznaczone w badaniu RCT III fazy *CAPItello-291*. W badaniu ocenę jakości życia dokonywano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L, wartości HSU wyznaczone w badaniu opisano w kolejnym podrozdziale.

6.5.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Na potrzeby modelu, w analizie podstawowej skorzystano z oceny QoL z badania klinicznego *CAPItello-291*. Użyteczności pochodzące z rejestracyjnego badania RCT dla wnioskowanej interwencji uznano za najbardziej właściwe źródło danych ze względu na zgodność populacji badania z populacją docelową analizy oraz dostępność danych dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom zdefiniowanym w modelu ekonomicznym.

W badaniu *CAPItello-291*, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) była oceniana za pomocą narzędzia EORTC QLQ-C30 i uzupełniana kwestionariuszem EQ-5D-5L. Harmonogram oceny w przypadku EQ-5D-5L obejmował oceny w punkcie wyjściowym, a następnie co 4 tygodnie (± 3 dni) aż do PFS2 (zdefiniowanego jako czas od randomizacji do drugiej progresji na kolejnej linii leczenia, ocenionej przez badacza w lokalnym ośrodku, lub śmierci z dowolnej przyczyny). Ogólna zgodność (*compliance*), zdefiniowana jako liczba pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz w ocenie wyjściowej oraz przynajmniej jednym późniejszym punkcie czasowym, podzielona przez liczbę pacjentów, od których nadal oczekiwano wypełnienia kwestionariuszy; zarówno oceny podczas leczenia, jak i po zakończeniu leczenia są uwzględnione w obliczaniu wskaźnika zgodności, dla EQ-5D-5L wynosiła [REDACTED].

[REDACTED]. Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie analizy odpowiedzi w domenach EQ-5D-5L zebranych w trakcie obserwacji badania. Łącznie dostępnych było [REDACTED].

[REDACTED]. Wyniki oceny według kwestionariusza EQ-5D-5L, zostały przekształcone na wartości według EQ-5D-3L za pomocą metody *crosswalk* przedstawionej w publikacji *Hernandez 2017*.

Zmapowane wartości użyteczności zostały podsumowane przy użyciu statystyk opisowych oraz analizy regresji mieszanych efektów dla powtarzanych pomiarów (MMRM, z ang. *mixed model repeated measures*). Aby maksymalnie zwiększyć rozmiar próby, analizę przeprowadzono w oparciu o dane z populacji nieselekcyjowanej pod kątem biomarkerów (tj. zgodnie z populacją ITT) w badaniu *CAPItello-291*, zakładając, że status biomarkerów prawdopodobnie nie wpływa na wartości użyteczności stanów zdrowia.

Dane według podgrup z co najmniej jedną zmianą w genach *AKT* lub *PIK3CA* nie były dostępne, w związku z czym wykorzystano wyniki oszacowane dla populacji ITT.

W modelu wyróżniono dwa stany, którym przypisano wartości użyteczności: stan przed progresją choroby (PFS) oraz po progresji choroby (PPS). Oszacowane wartości użyteczności na podstawie danych z próby *CAPitello-291* wyniosły odpowiednio [REDACTED] – wartości te przyjęto w analizie podstawowej. Wartości te przyjęto zarówno dla ocenianej interwencji jak i dla komparatorów. Przyjęte użyteczności stanów zdrowia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy (*CAPitello-291*).

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Przed progresją choroby	[REDACTED]	<i>CAPitello-291</i> (dane udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)
Po progresji choroby	[REDACTED]	<i>CAPitello-291</i> (dane udostępnione wraz z modelem ekonomicznym przez Wnioskodawcę)

W analizie scenariuszy testowano zestawy użyteczności z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego opisanego w Rozdziale 6.5.1, w których podano użyteczności zarówno dla stanu PFS, jak i progresji choroby (*Rugo 2018, Park 2023*).

Obniżenie użyteczności związane z wiekiem

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty w horyzoncie dożywotnym. W tym celu wyjściowe użyteczności stanów zdrowia [REDACTED] mnożono w każdym cyklu modelu przez mnożniki, obliczone jako iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w *CAPitello-291* ([REDACTED]). Innymi słowy przyjęto, że użyteczności wyjściowe odpowiadają grupie wiekowej zgodnej ze średnim wiekiem w badaniu ([REDACTED]), a wraz z przekroczeniem kolejnych kategorii wieku (65-74, 75+) użyteczności te będą zmniejszać się proporcjonalnie do spadku obserwowanego w populacji ogólnej. Średnie użyteczności w populacji ogólnej Polski ze względu na wiek i płeć zaczerpnięto z badania *Golicki 2021*. Dane źródłowe i obliczone na ich podstawie mnożniki użyteczności związane z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (Golicki 2021).

Przedział wiekowy	Średnia wartość użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2021)		Mnożnik użyteczności stanów zdrowotnych *
	kobiety	mężczyźni	
55-64 lat	0,908	0,89	■
65-74 lat	0,845	0,88	■
≥ 75 lat	0,749	0,78	■
* [redacted]			

Obniżenie użyteczności związane z AEs

Dodatkowo w modelu wykonano jednorazową korektę QALY, związaną z możliwym wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, na podstawie odpowiedniego obniżenia wartości użyteczności dla każdego AE, z uwzględnieniem czasu jego trwania. W analizie nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych doświadczanych przez pacjentów w trakcie dalszych linii leczenia. Jest to uzasadnione tym, że te działania niepożądane miałyby wpływ na obie grupy w modelu, a zatem ich wpływ na wyniki inkrementalne byłby minimalny.

Analiza ekonomiczna obejmuje tylko te AEs, które spełniały następujące kryteria:

- AEs ≥ 3 stopnia – klasyfikowane jako stopień 3 według skali CTCAE lub wyższy. Koszty zdarzeń niepożądanych 1 i 2 stopnia są uznawane za nieistotne, dlatego pominięto je w analizie.
- AEs raportowane u ≥ 2% pacjentów – celem uwzględnienia najczęściej występujących zdarzeń.

Z uwagi na brak takich danych w próbie klinicznej *CAPitello-291* wartości obniżenia użyteczności związane z AEs zaczerpnięto z danych literaturowych (zaimplementowane w modelu globalnym). Przyjęte wartości zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Utrata użyteczności stanów zdrowia związana z AEs

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania AEs*	Utrata użyteczności	Źródło
Biegunka	■	■	Nafees 2008
Osutka plamisto-grudkowa	■	■	
Wysypka	■	■	
Hiperglikemia	■	■	Smith-Palmer 2016
Hipokaliemia	■	■	Bounthavong 2018

* założenie autorów modelu globalnego.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (zob. Rozdział 6.5.1).

6.6 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty porównywanych interwencji (CAPI + FULV; ALPE + FULV; FULV),
- Koszty podania /wydania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od progresji choroby,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty badania molekularnego w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*,
- Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby,
- Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie po wystąpieniu progresji choroby,
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.6.1 Koszty leków

6.6.1.1 Ceny jednostkowe leków

Kapiwasertyb (Truqap®)

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Truqap® (prezentacje: 64 tabl. powł. po 160 mg., 64 tabl. powł. po 200 mg) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3):

- cena zbytu netto w wysokości [REDACTED]

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wnioskowane ceny poszczególnych prezentacji leku Truqap® są [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ceny jednostkowe leku Truqap® (kapiwasertyb) zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją.

Prezentacja	Cena za 1 opakowanie	
	bez RSS (limit finansowania)	z RSS (max CHB)
Truqap® tabl. powł. 160 mg x 64 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Truqap® tabl. powł. 200 mg x 64 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie *	[REDACTED]	[REDACTED]
* [REDACTED]		

Alpelisyb (Piqray)

Alpelisyb (produkt leczniczy Piqray) jest aktualnie objęty refundacją w programie leczenia raka piersi (zał. B.9.FM do MZ 19/03/2025). Ceny efektywne produktu Piqray określono na podstawie aktualnych przetargów na dostawę leków, odnalezionych w serwisie *platformazakupowa.pl*. Zaktualizowane dane przetargowe z pierwszego kwartału 2025 r. wskazują, że cena efektywna każdej z refundowanych prezentacji produktu Piqray jest jednakowa i wynosi obecnie 5 213,89 zł za opakowanie (dla porównania, cena efektywna w 2024 r., tj. na dzień złożenia wniosku, wynosiła 5 250 zł za opakowanie). Każde z opakowań Piqray – podstawowe (56 tabl. powł. po 150 mg) oraz przeznaczone do modyfikacji dawkowania (28 tabl. powł. po 200 mg i 56 tabl. powł. po 50+200 mg) – wystarcza na 28 dni terapii. Z tego względu jako jednostkę obliczeniową kosztów kapiwasertybu w modelu przyjęto cenę opakowania (zob. Tabela 20).

Tabela 20. Ceny jednostkowe leku Piqray (na podst. przetargów).

Prezentacja	Cena efektywna za 1 opak.
Piqray, 56 tabl. powł. po 150 mg	5 213,89 zł
Piqray, 28 tabl. powł. po 200 mg	5 213,89 zł
Piqray, 56 tabl. powł. po 50+200 mg (28 x 50 mg + 28 x 200 mg)	5 213,89 zł
Łącznie *	5 213,89 zł

* średnia ważona udziałem opakowań wg raportu refundacyjnego za styczeń-grudzień 2024 r. (NFZ 03/03/2025)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Ceny jednostkowe, wraz z liczbą zużywanych jednostek leku (szczegóły w Rozdziale 6.6.1.2) oraz rozkładem czasu leczenia (zob. Rozdział 6.4), posłużyły do kalkulacji kosztów terapii w miesięcznych cyklach obliczeniowych modelu.

Fulvestrant

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną fulwestrant są refundowane w ramach katalogu chemioterapii w zakresie wskazań określonych w załączniku C.27 do MZ 19/03/2025, obejmujących m.in. leczenie zaawansowanego, HR+/HER2- raka piersi. Do oszacowania kosztów jednostkowych fulwestrantu wykorzystano dane publikowane w komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (najbardziej aktualne dane za grudzień 2024 r.; DGL 26/02/2025). W analizie uwzględniono średni koszt rozliczenia jednostki fulwestrantu w 2024 r. (styczeń-grudzień); zob. Tabela 21.

Tabela 21. Cena jednostkowa fulwestrantu.

Substancja czynna	Cena za mg (efektywna)	Źródło
Fulvestrant	0,456905	DGL 26/02/2025

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznych kosztów porównywanych interwencji. Szczegółowe obliczenia znajdują się w modelu elektronicznym AE i BIA dla produktu leczniczego Truqap®, stanowiącym załącznik do wniosku.

6.6.1.2 Zużycie leków w trakcie trwania terapii

Jako punkt wyjścia do ustalenia rzeczywistego zużycia leków podczas terapii przyjęto dawkowanie planowe, tj. maksymalne dawki zalecane w Charakterystykach Produktów Leczniczych i w opisie programu lekowego B.9.FM:

- Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oraz *ChPL Truqap®*, zalecana dawka produktu leczniczego Truqap® wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową to 800 mg) przez 4 dni, po których następują 3 dni bez leczenia.
- Zgodnie z opisem programu B.9.FM oraz *ChPL Piqray*, zalecana dobową dawka alpelisybu to 300 mg / dobę (2 tabletki powlekane po 150 mg, codziennie).
- Zalecana dawka fulwestrantu, zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z kapiwasertybem lub alpelisybem, to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

miesiącu (*ChPL Faslodex*, *ChPL Truqap*®, *ChPL Piqray*, opisy programów lekowych – aktualnego B.9.FM oraz wnioskowanego).

W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania i czasowych przerw w leczeniu z powodu działań niepożądanych. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki kapiwasertybu i alpelisybu, przedstawione w *ChPL Truqap*® i *ChPL Piqray*, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wytyczne redukcji dawki produktów Truqap® i Piqray.

Dawka	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek	Zużycie opakowań / cykl 28-dniowy
Truqap® (kapiwasertyb)			
Dawka początkowa	400 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 200 mg dwa razy na dobę	1 opakowanie Truqap®, 64 tabl. powł. po 200 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	320 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 160 mg dwa razy na dobę	1 opakowanie Truqap®, 64 tabl. powł. po 160 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Jedna tabletki 200 mg dwa razy na dobę	1/2 opakowania Truqap®, 64 tabl. powł. po 200 mg
Piqray (alpelisyb)			
Dawka początkowa	300 mg na dobę w sposób nieprzerwany	2 tabletki po 150 mg	1 opakowanie Piqray, 56 tabl. powł. po 150 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletki 200 mg i 1 tabletki 50 mg	1 opakowanie Piqray, 56 tabl. powł. po 50+200 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletki 200 mg	1 opakowanie Piqray, 28 tabl. powł. po 200 mg

Względna intensywność dawki (z ang. *relative dose intensity*, RDI) kapiwasertybu w badaniu rejestracyjnym *CAPItello-291* wyniosła [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei średnie wartości RDI raportowane w badaniach klinicznych dla alpelisybu wyniosły odpowiednio 0,837 (*SOLAR-1*) i 0,84 (*BYLieve*). Wskaźnik RDI oznacza, jaka (procentowo) część dawki planowej (wyrażonej w miligramach) rzeczywiście podano pacjentowi, po uwzględnieniu redukcji dawek w trakcie leczenia, opóźnień dawek oraz czasowych (nieplanowanych) przerw w leczeniu.

[REDACTED] Prawidłowa kalkulacja kosztów dawki rzeczywistej w rozważanym przypadku powinna uwzględniać korektę wyłącznie o:

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- czasowe przerwy w leczeniu (alpelisyb).

Skorygowaną intensywność dawki kapiwasertybu wyznaczono w następujący sposób:

- Udział czasowych przerw w łącznym czasie leczenia kapiwasertybem obliczono w oparciu o dane dotyczące ekspozycji na leczenie w badaniu *CAPitello-291*, przedstawione w *EPAR Truqap® 2024*. łączny czas leczenia pacjentów obejmujący przerwy w leczeniu wyniósł 211,0 lat, natomiast łączny czas leczenia z pominięciem przerw w leczeniu – 206,7 lat, co oznacza, że udział czasowych przerw w łącznym czasie terapii wyniósł [REDACTED]
- Na podstawie rozkładu dawek stosowanych w cyklach 1-11 w badaniu *CAPitello-291*, odczytanego z wykresu dostępnego w publikacji *Rugo 2024*, obliczono, że udział cykli leczenia z dawką 2 x 200 mg/d, (tj. z drugim zmniejszeniem dawki) w okresie po ustabilizowaniu dawkowania (po 3 cyklu) [REDACTED]. Na tej podstawie obliczono, że w okresie przyjmowania leku pacjenci otrzymują średnio [REDACTED]
- Ostatecznie, średnia liczba tabletek z uwzględnieniem redukcji dawek i czasowych przerw w leczeniu, wynosi [REDACTED]

Analogicznie, intensywność dawki alpelisybu wyznaczono w następujący sposób:

- Udział czasowych przerw w łącznym czasie leczenia alpelisybem obliczono w oparciu o dane dotyczące ekspozycji na leczenie w badaniu II fazy *BYLieve* (brak wystarczających danych z badania rejestracyjnego *SOLAR-1*), przedstawione w *CADTH Piqray 2022*. Na podstawie rozkładu liczby przerw w leczeniu (1/2/3 przerwy: 63,8%/27,6%/15,0%) oraz mediany czasu jednostkowej przerwy w leczeniu (12 dni) obliczono, że średnia liczba dni z przerwaniem dawki wyniosła 13,8 na jednego leczonego, co stanowi 7,8% średniego czasu ekspozycji na leczenie alpelisybem w badaniu (5,8 mies.).

- W odróżnieniu od kapiwasertybu, żadna z zalecanych modyfikacji dawki produktu Piqray nie prowadzi do zmniejszenia zużycia leku wyrażonego w liczbie opakowań (wielkość poszczególnych prezentacji leku jest dostosowana tak, by wystarczała na 28 dni leczenia odpowiednio w dawce planowej oraz pierwszej i drugiej redukcji dawki). W związku z jednakową ceną za opakowanie każdej z prezentacji leku Piqray, nie było zatem konieczne korygowanie kosztu leku o zmniejszenie dawki, a jedynie o przerwy w leczeniu
- Ostatecznie, rzeczywisty koszt terapii 4-tygodniowej obliczano jako iloczyn kosztu opakowania jednostkowego oraz intensywności dawki uwzględniającej czasowe przerwy w leczeniu ($1 - 7,8\% = 0,922$).

W badaniu *CAPItello-291*, średnia intensywność dawki fulwestrantu wyniosła 100%, zarówno w monoterapii jak i skojarzeniu z kapiwasertybem, w związku z czym w analizie przyjęto planową dawkę fulwestrantu w każdym z rozważanych schematów leczenia.

6.6.1.3 Zestawienie miesięcznych kosztów leków

Miesięczne koszty leków stosowanych w porównywanych schematach (w okresie trwania leczenia), obliczone w oparciu o ceny jednostkowe (zob. Rozdział 6.6.1.1) oraz rzeczywiste zużycie leków (zob. Rozdział 6.6.1.2), podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 23. Miesięczny koszt porównywanych interwencji.

Strategia leczenia	Substancja czynna	Koszt dawki planowej / 4 tyg.	RDI *	Koszt dawki rzeczywistej / 4 tyg.	Koszt dawki rzeczywistej / miesiąc **
CAPI + FULV	Kapiwasertyb				
	Fulwestrant				
ALPE + FULV	Alpelisyb	5 213,89 zł	92,2%	4 806,46 zł	5 224,88 zł
	Fulwestrant	456,90 zł (pierwsze 4 tyg.) / 228,45 zł (powyżej 4 tyg.)	100%	456,90 zł (pierwsze 4 tyg.) / 228,45 zł (powyżej 4 tyg.)	476,79 zł (pierwsze 4 tyg.) / 248,34 zł (powyżej 4 tyg.)
FULV	Fulwestrant	456,90 zł (pierwsze 4 tyg.) / 228,45 zł (powyżej 4 tyg.)	100%	456,90 zł (pierwsze 4 tyg.) / 228,45 zł (powyżej 4 tyg.)	476,79 zł (pierwsze 4 tyg.) / 248,34 zł (powyżej 4 tyg.)

* rozumiana jako % planowej liczby opakowań jednostkowych Truqap® / Piqray (1 opak./4 tyg.), rzeczywiście podanej pacjentowi

** koszt 4-tyg. × (365,25/12/28).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Przedstawione koszty cykliczne / miesięczne, wraz z rozkładem czasu leczenia poszczególnymi schematami (szczegóły w Rozdziale 6.4), posłużyły do wyznaczenia całkowitych kosztów leczenia podtrzymującego przypadających na jednego pacjenta.

6.6.2 Koszty podania / wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku do stosowania doustnego lub krótkiego podania podskórnego/domięśniowego. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 24. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL) i katalogu CTH (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł
Świadczenia z zakresu chemioterapii				
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,01 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Kapiwasertyb i alpelisyb są stosowane doustnie, natomiast fulwestrant podaje się domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach (czas jednego wstrzyknięcia 1-2 minuty). Na tej podstawie uznano

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

za zasadne założenie, że wszystkie interwencje (CAPI + FULV, ALPE + FULV, FULV) będą podawane w warunkach ambulatoryjnych. W szczególności, w analizie podstawowej przyjęto, że:

- Każde podanie fulwestrantu będzie rozliczane w ramach świadczenia „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” z katalogu chemioterapii o wycenie 554,01 zł
- Dodatkowo, u odsetka pacjentów, u których w danym cyklu zastosowano lek doustny a nie zastosowano FULV (tj. w cyklach, w których wartość krzywej czasu leczenia kapiwasertybem / alpelisybem przekraczała wartość krzywej czasu leczenia fulwestrantem) doliczano koszt świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” w celu wydania leku.

Należy zaznaczyć, że przyjęte założenia są konserwatywne, gdyż zgodnie z Art. 27. ust. 6 Zarządzenia NFZ 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, zasadne byłoby rozliczanie podania fulwestrantu w skojarzeniu z kapiwasertybem i alpelisybem w ramach tańszego świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń w programach lekowych. Biorąc jednak pod uwagę, że faktyczny koszt podania fulwestrantu nie powinien istotnie różnić się dla porównywanych interwencji, wariant ten testowano wyłącznie w scenariuszowej AW, a w analizie podstawowej przyjęto wspólne świadczenie podania FULV niezależnie od zakresu umów, w ramach których rozliczany jest koszt leku.

6.6.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od progresji choroby

6.6.3.1 Koszty w okresie aktywnego leczenia

Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia kapiwasertybem i alpelisybem rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia kapiwasertybem we wnioskowanym programie lekowym pokrywa się z zakresem diagnostyki w obowiązującym programie dla alpelisybu (diagnostyka molekularna w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* jest rozliczana poza ryczałtem za diagnostykę w programie; zał. B.9.FM do MZ 19/03/2025). Koszt rocznego obowiązującego ryczałtu diagnostycznego dla alpelisybu oraz innych leków stosowanych w HR+/HER2- zaawansowanym raku piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 25. Koszty ryczałtu za diagnostykę w programie (zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi	3 218	1,77 zł	5 695,86 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Koszty diagnostyki w programie lekowym (CAPI + FULV, ALPE + FULV) naliczono w wysokości 464,66 zł (1/12 rocznego ryczałtu) w każdym miesięcznym cyklu przebywania pacjentów na leczeniu (zgodnie z krzywą czasu do zakończenia leczenia).

W przypadku schematu stosowanego w katalogu CTH (monoterapia fulwestrantem), miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania może być rozliczany poprzez świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z katalogu świadczeń wspomagających (Załącznik Nr 1j do zarządzenia NFZ 10/2024/DGL). Wycenę miesięczną świadczenia przedstawiono w tabeli.

Tabela 26. Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia BEV w monoterapii (zał.1j do NFZ 10/2024/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Koszty diagnostyki w trakcie monoterapii fulwestrantem naliczono w wysokości 478,61 zł w każdym miesięcznym cyklu przebywania pacjentów na leczeniu (zgodnie z krzywą czasu do zakończenia leczenia).

6.6.3.2 Koszty po zakończeniu aktywnego leczenia

Koszty monitorowania choroby po zakończeniu terapii porównywanymi interwencjami, a przed wystąpieniem progresji choroby), obliczono w oparciu o zużycie zasobów z modelu globalnego, przyjęte na podstawie analizy NICE Piqray 2022 (zob. Tabela 27) oraz jednostkowe ceny świadczeń ambulatoryjnych pochodzące z aktualnych katalogów AOS: „Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” - zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ oraz „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” - zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ; zob. Tabela 28).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 27. Zużycie zasobów w okresie wolnym od progresji po zakończeniu aktywnego leczenia.

Stan zdrowotny	Świadczenie	Częstość	Liczba świadczeń / miesiąc
PFS po zakończeniu leczenia	Wizyta ambulatoryjna i badania laboratoryjne	co 3 miesiące	0,33
	Badanie tomografii komputerowej (TK)	co 6 miesięcy	0,17

Tabela 28. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu *	Wartość monetarna	Źródło
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,77 zł	132,75 zł	zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436	1,49 zł	649,64 zł	zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie AOS i ASDK przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOT-MiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Kalkulację miesięcznego kosztu w przedstawia Tabela 27.

Tabela 29. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu aktywnego leczenia.

Świadczenie	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt / miesiąc
Wizyta ambulatoryjna	0,33	132,75 zł	44,25 zł
Badanie tomografii komputerowej (TK)	0,17	649,64 zł	108,27 zł
Razem	-	-	152,52 zł

Miesięczny koszt monitorowania choroby w stanie PFS po zakończeniu leczenia oszacowano na 152,52 zł. Koszt ten naliczano cyklicznie w okresie wyznaczonym poprzez różnicę krzywych PFS i TTOT (zob. Rozdziały 6.2.4 i 6.4).

6.6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w przynajmniej jednej grupie w badaniu *CAPitello-291*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015*), co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia uwzględnionych w analizie.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 30. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia; źródło	Cena punktu [zł] *	Koszt jednostkowy leczenia AE [zł]
Biegunka	Grupa JGP: F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	2 147,84 (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 r; Statystyki NFZ – Świadczenia JGP)	1,84	3 952,03
Wysypka	Porada ambulatoryjna: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS	44 (zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ)	1,77	77,88
Osutka plamisto-grudkowa	Porada ambulatoryjna: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS	44 (zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ)	1,77	77,88
Hiperglikemia	Grupa JGP: K37 CUKRZYCA ZE STANAMI HIPERGLIKEMICZNYMI	3 591,38 (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2022 r; Statystyki NFZ – Świadczenia JGP)	1,84	6 608,14
Hipokaliemia	Grupa JGP: K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE	1 934,16 (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2022 r; Statystyki NFZ – Świadczenia JGP)	1,84	3 558,85

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie SZP i AOS przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOT-MiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń opisane w Rozdziale 6.3 wyznaczono średni całkowity koszt leczenia AEs u jednego pacjenta w ramieniu interwencji (CAPI + FULV) oraz komparatorów (ALPE + FULV; FULV); zob. Tabela 31.

Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Strategia leczenia	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych / pacjenta [zł]
CAPI + FULV	■
ALPE + FULV	■
FULV	■

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym miesiącu (cyklu) modelu.

6.6.5 Koszty diagnostyki molekularnej

Kwalifikacja do terapii celowanej z zastosowaniem kapiwasertybu lub alpelisybu wymaga przeprowadzenia badań w kierunku obecności:

- zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* (CAPI + FULV),
- mutacji w genie *PIK3CA* (ALPE + FULV).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Badanie molekularne w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* jest wykonywane standardowo metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i może być rozliczone z NFZ w ramach świadczenia „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” z Katalogu produktów do sumowania (zał. 1c do NFZ 6/2025/DSOZ). Ocena mutacji w genie *PIK3CA* może być wykonana metodą NGS jednak w przypadku braku konieczności jednoczesnej oceny zmian innych genów wystarczające jest mniej zaawansowane badanie metodą PCR, rozliczane poprzez świadczenie „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” z Katalogu produktów do sumowania (zał. 1c do NFZ 6/2025/DSOZ).

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że podczas kwalifikacji do terapii alpelisybem wykonywane jest tańsze z alternatywnych badań (PCR); w ramach scenariuszowej AW testowano wariant z założeniem jednakowego kosztu diagnostyki molekularnej dla kapiwasertybu i alpelisybu. Koszty jednostkowego badania molekularnego w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* (wymaganego przy kwalifikacji do terapii CAPI + FULV) oraz badania mutacji genu *PIK3CA* (wymaganego przy kwalifikacji do terapii ALPE + FULV) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt badania molekularnego w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Badanie	Rodzaj badania	Świadczenie z katalogu NFZ	wartość punktowa	cena punktu	wartość mone-tarna
Badanie zmian w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	NGS	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	1,84 zł	4 478,56 zł
Badanie mutacji genu <i>PIK3CA</i>	PCR	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	1,84 zł	1 194,16 zł

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie SZP przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Koszty diagnostyki genetycznej naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu, wyłącznie dla strategii terapii celowanej (CAPI + FULV i ALPE + FULV).

6.6.6 Koszty kolejnych linii aktywnego leczenia po wystąpieniu progresji choroby

W modelu założono, że część pacjentów po wystąpieniu progresji choroby otrzymuje kolejne linie systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Odsetek leczonych po progresji oraz strukturę dalszego leczenia zaczerpnięto z badania *CAPItello-291*, przy czym w adaptacji polskiej modelu uwzględniono wyłącznie terapie refundowane ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu. Aby zachować średnią liczbę otrzymanych linii leczenia przez pacjenta na poziomie z badania *CAPItello-291*, udziały schematów uwzględnionych w warunkach polskich przeskalowano (zwiększono) proporcjonalnie (zob. Tabela 33).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 33. Odsetek pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia po progresji choroby.

Leczenie	Leczenie 1		Leczenie 2	Leczenie 3	Leczenie 4	
	Wzrost	Wzrost			Wzrost	Wzrost
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						
82						
83						
84						
85						
86						
87						
88						
89						
90						
91						
92						
93						
94						
95						
96						
97						
98						
99						
100						

Podobnie, w badaniu *CAPitello-291* stosowano - w obrębie uwzględnionych kategorii leków – substancje czynne refundowane i nierefundowane w Polsce; w adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wyłącznie leki refundowane, zwiększając proporcjonalnie ich udział kosztem leków nieuwzględnionych w kalkulacjach (zob. Tabela 34)

Tabela 34.

Leczenie	Leczenie 1		Leczenie 2	Leczenie 3	Leczenie 4	
	Wzrost	Wzrost			Wzrost	Wzrost
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						
82						
83						
84						
85						
86						
87						
88						
89						
90						
91						
92						
93						
94						
95						
96						
97						
98						
99						
100						

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Kalkulację miesięcznych kosztów uwzględnionych terapii oraz przeciętny czas leczenia określony na podstawie mediany PFS lub TTD z badań klinicznych dla poszczególnych leków, przedstawia Tabela 35. Szczegółowe oszacowania znajduje się w wersji elektronicznej modelu, a najważniejsze założenia kalkulacji przedstawiono w poniższych punktach:

- Dawkowanie leków określono w oparciu o odpowiednie charakterystyki produktów leczniczych oraz zapisy programu lekowego B.9.FM; uwzględniono planowe dawki leków
- Ceny miligrama inhibitorów aromatazy (eksemestan, letrozol, anastrozol) obliczono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnym w aptece na receptę (wykaz A, zał. do MZ 19/03/2025)
- Ceny miligrama fulwestrantu i cytostatyków (kapecytabina, paklitaksel, cyklofosfamid) przyjęto na poziomie średniego kosztu rozliczenia w 01-12.2024 r., zgodnie z komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (najbardziej aktualne dane za grudzień 2024 r.; DGL 26/02/2025)
- Ceny miligrama inhibitorów PARP (olaparyb i talazoparyb) określono w oparciu o dane przetargowe z 2025 r., odnalezione w serwisie *platformazakupowa.pl*
- Koszty świadczeń realizowanych w związku z leczeniem (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie) określono zgodnie z kategorią dostępności refundacyjnej poszczególnych terapii:
 - W przypadku inhibitorów aromatazy (wykaz leków dostępnych w aptece na receptę) założono jedną wizytę celem przepisania recepty, rozliczaną świadczeniem „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” z katalogu AOS (zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ)
 - Doustne cytostatyki (kapecytabina, cyklofosfamid) wydawane są co miesiąc w ramach świadczenia „podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, dożylne cytostatyki (paklitaksel) wymagają podania w hospitalizacji jednodniowej (świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”), a fulwestrant jest podawany w warunkach ambulatoryjnych w ramach świadczenia „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL). Miesięczne koszty diagnostyki w trakcie terapii lekami z katalogu chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL)
 - Doustne inhibitory PARP (olaparyb, talazoparyb) są wydawane w ramach comiesięcznego świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem

6.6.7 Koszty diagnostyki i monitorowania po wystąpieniu progresji choroby

Koszty monitorowania choroby po wystąpieniu progresji, obliczono w oparciu o zużycie zasobów z modelu globalnego, przyjęte na podstawie analizy *NICE Pigray 2022* (zob. Tabela 27) oraz jednostkowe ceny świadczeń ambulatoryjnych pochodzące z aktualnych katalogów AOS: „Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” - zał. 1b do *NFZ 132/2024/DSOZ* oraz „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” - zał. 5a do *NFZ 132/2024/DSOZ*; zob. Tabela 28).

Tabela 37. Zużycie zasobów w okresie po wystąpieniu progresji choroby.

Stan zdrowotny	Świadczenie	Częstość	Liczba świadczeń / miesiąc
PFS po zakończeniu leczenia	Wizyta ambulatoryjna i badania laboratoryjne	co 2 miesiące	0,50
	Badanie tomografii komputerowej (TK)	co 3 miesiące	0,33

Tabela 38. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.

Świadczenie	wartość punktowa	cena punktu *	wartość monetarna	Źródło
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,77 zł	132,75 zł	zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436	1,49 zł	649,64 zł	zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ

* Aktualną średnią cenę punktu w zakresie AOS i ASBK przyjęto zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOT-MiT (AOTMiT WT.543.5.2024).

Kalkulację miesięcznego kosztu w przedstawia Tabela 27.

Tabela 39. Miesięczny koszt monitorowania choroby w okresie po wystąpieniu progresji.

Świadczenie	Liczba świadczeń / miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt / miesiąc
Wizyta ambulatoryjna	0,50	132,75 zł	66,38 zł
Badanie tomografii komputerowej (TK)	0,33	649,64 zł	216,55 zł
Razem	-	-	282,92 zł

Miesięczny koszt monitorowania choroby w stanie PPS oszacowano na 282,92 zł. Koszt ten naliczono cyklicznie w okresie wyznaczonym poprzez różnicę krzywych OS i PFS (zob. Rozdział 6.2.4).

6.6.8 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOT-MiT WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 40. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Infrastruktura	48,78 zł	8,13 zł
Wynagrodzenie	127,36 zł	136,35 zł
Transport	nd.	30,30 zł
Wynagrodzenie za czas dojazdu	nd.	104,99 zł
Łączny koszt	176,14 zł	279,77 zł

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawia Tabela 41

Tabela 41. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Pobyt	656,12 zł	94,56 zł
Leki	23,13 zł	0,25 zł
Wyroby medyczne	5,91 zł	1,89 zł
Procedury medyczne	18,23 zł	0,58 zł
Wolontariusze	23,43 zł	nd.
Transport	nd.	11,78 zł
Łączny koszt	726,82 zł	109,05 zł

W analizie AOTMiT koszt osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono jako równy 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017-2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (KRN 2024). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu Domagała 2019 określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 42) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	176 zł
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	37 236 zł

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Żywienie dojelitowe	185 zł	2,6	487 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	2 502 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			40 401 zł
Hospicjum domowe			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	280 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	109 zł	119,8	13 069 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			13 349 zł

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30 czerwca 2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	96,81 zł	7,55 zł	11,87 zł	2,61 zł	151,36 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	48,04 zł	7,24 zł	11,11 zł	18,77 zł	117,68 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	48,78 zł	62,55 zł	–	–	0,62 zł	111,95 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV), które zawierają dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej, co zestawiono w kolejnej tabeli.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 45. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

W kalkulacjach przyjęto założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa.

Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	151 zł	4,4	671 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	118 zł	3,3	386 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	112 zł	2,2	248 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	174 zł	1	174 zł
Całkowity koszt opieki paliatywnej			1 479 zł

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).

Forma opieki paliatywnej	Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r.	Udział
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	42 485	34,9%
Poradnia medycyny paliatywnej	11 780	9,7%
Hospicjum domowe	67 401	55,4%
łącznie	121 666	100%

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa świadczeniobiorców otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych. Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 48. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

Forma opieki paliatywnej	Udział	Całkowity koszt opieki
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	34,9%	40 401,35 zł
Poradnia medycyny paliatywnej	9,7%	13 348,87 zł
Hospicjum domowe	55,4%	1 478,91 zł
Średni koszt opieki paliatywnej		21 646,15 zł

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

6.7 Zestawienie zbiorcze parametrów modelu

6.7.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywno (20 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka kohorty modelu		
Wiek wyjściowy	██████	CAPitello-291 (podgrupa ze zmianami w obrębie szlaku AKT)
Odsetek kobiet	██████	CAPitello-291 (podgrupa ze zmianami w obrębie szlaku AKT)
Powierzchnia ciała (u kobiet)	██████	CAPitello-291 (populacja ITT)
Powierzchnia ciała (u mężczyzn)	██████	CAPitello-291 (populacja ITT)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		Nafees 2008
		Smith-Palmer 2016
		Bounthavong 2018
Parametry kosztowe		
		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Cena jednostkowa alpelisybu (Piqray)	5 213,89 zł / opakowanie	Aktualne przetargi na dostawy leków z 2025 r. (platformazakupowa.pl)
Cena jednostkowa fulwestrantu	0,456905 zł / miligram	Średni koszt rozliczenia w 01-12.2024 r. (DGL 26/02/2025)
		Oszacowanie własne na podstawie ekspozycji na leczenie w badaniu CAPItello-291 (Truqap® EPAR 2024, Rugo 2024)
Względna intensywność dawki alpelisybu (% planowej liczby opakowań)	92,2%	Oszacowanie własne na podstawie ekspozycji na leczenie w badaniu BYLieve (CADTH Piqray 2022)
Względna intensywność dawki fulwe-strantu	100%	Na podstawie ekspozycji na leczenie w badaniu CAPItello-291 (Truqap® EPAR 2024)
Koszt podania fulwestrantu	554,01 zł za każde podanie	zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Koszt wydania kapiwasertybu i alpelisybu	191,44 zł / miesiąc (naliczane jedynie w cyklach, w których nie stosowano jednocześnie fulwestrantu)	zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczny koszt diagnostyki w trakcie leczenia CAPI + FULV i ALPE + FULV	464,66 zł	zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczny koszt diagnostyki w trakcie leczenia FULV	478,61 zł	zał.1j do NFZ 10/2024/DGL (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczny koszt monitorowania choroby po zakończeniu leczenia (przed wystąpieniem progresji)	152,52 zł	na podst. NICE Piqray 2022 (zużycie zasobów); zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)
Miesięczny koszt monitorowania choroby po wystąpieniu progresji	282,92 zł	na podst. NICE Piqray 2022 (zużycie zasobów); zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu)

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych	Biegunka: 3 952,03 zł Wysypka, osutka plamisto-grudkowa: 77,88 zł Hiperglikemia: 6 608,14 zł Hipokaliemia: 3 558,85 zł	Statystyki NFZ – Świadczenia JGP, <i>zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ</i> (wycena punktowa); <i>AOTMiT WT.543.5.2024</i> (cena punktu)
Koszt diagnostyki molekularnej	badanie zmian w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> (NGS): 4 478,56 zł badanie mutacji genu <i>PIK3CA</i> (PCR): 1 194,16 zł	<i>zał. 1c do NFZ 6/2025/DSOZ</i> (wycena punktowa); <i>AOTMiT WT.543.5.2024</i> (cena punktu)
Koszt dalszego leczenia systemowego po progresji choroby / 1 leczonego		Badanie <i>CAPitello-291</i> , z uwzględnieniem terapii refundowanych w Polsce (struktura dalszego leczenia); <i>MZ 19/03/2025, DGL 26/02/2025</i> , przetargi (ceny jednostkowe leków); ChPL, opis programu B.9.FM (dawkowanie leków); <i>zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL, zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL, zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL, zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL</i> (wycena punktowa świadczeń związanych z podaniem leków i diagnostyką); <i>AOTMiT WT.543.5.2024</i> (cena punktu)
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>

6.7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzono

- prostą analizę jednokierunkową (OWSA, z ang. *One-Way Sensitivity Analysis*), w ramach której modyfikowano pojedyncze parametry modelu ekonomicznego
- analizę scenariuszową, w ramach której modyfikowano założenia analizy, opcje wyboru (np. typ krzywej przeżycia) lub jednocześnie kilka parametrów modelu.

Analizę jednokierunkową wykonano dla 344 parametrów zdefiniowanych w modelu (przy czym nie wszystkie parametry były używane w analizie podstawowej) – dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 10 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICER był największy (z tego względu parametry mogły się różnić w zależności od wybranego komparatora i uwzględnienia RSS). Szczegółowe wyniki dla wszystkich testowanych parametrów modelu dostępne są w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'DSA_Calcs'). Listę parametrów znajdujące się wśród 10 z największym wpływem na wyniki w co najmniej jednej z czterech wykonanych OWSA zestawiono w poniższej tabeli.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 50. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).

Lp.	Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1					95% CI z metaanalizy <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>
2					95% CI z metaanalizy <i>CAPitello-291</i> i <i>FAKTION</i>
3					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
4					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
5					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
6					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
7					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
8					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
9					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
10					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
11					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
12					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
13					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
14					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
15					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)
16					95% CI (przy założeniu SE=10% wartości oczekiwanej)

Założenia wariantów analizy scenariuszowej przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Testowane warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	dyskontowanie 0% (koszty) i 0% (wyniki)	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S.2	dyskontowanie 5% (koszty) i 5% (wyniki)	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
S.3				wyłącznie w oparciu o badanie rejestracyjne
S.4				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.5				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.6				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.7				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.8				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.9				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.10				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.11				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.12				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.13				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.14				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.15				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.16				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.17				Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.18	czas leczenia zgodnie z krzywą PFS	Rozkład TTD modelowany niezależnie od PFS	Rozkład TTD zgodny z krzywą PFS	Scenariusz zakładający leczenie do progresji choroby (bez zakończenia leczenia z innych przyczyn niż progresja)
S.19	RDI = 100%	Rzeczywiste dawki CAPI i ALPE Skorygowane o modyfikacje dawki i czasowe przerwy w leczeniu	Rzeczywiste dawki CAPI i ALPE zgodne z dawką planową	Scenariusz zakładający leczenie zgodne z zaplanowanym schematem dawkowania
S.20	użyteczności stanów zdrowia: Rugo 2018			Alternatywne źródło odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (<i>Rugo 2018</i>)
S.21	użyteczności stanów zdrowia: Park 2023			Alternatywne źródło odnalezione w ramach przeglądu systematycznego (<i>Park 2023</i>)
S.22	pominięcie korekty użyteczności związanej z wiekiem	uwzględnienie korekty (<i>Golicki 2021</i>)	nieuwzględnienie korekty	Scenariusz zakładający, że użyteczności stanów zdrowia z <i>CAPItello-291</i> reprezentują średnią użyteczność w horyzoncie dożywnym
S.23	koszty podania FULV w PL-świadczenie ambul. z programu	Koszt podania FULV (w skojarzeniu z CAPI i ALPE) 554,01 zł	Koszt podania FULV (w skojarzeniu z CAPI i ALPE) 191,44 zł	Scenariusz zgodny ze sposobem rozliczania świadczeń w programach lekowych, określonym w Art. 2 Art. 27. ust. 6 Zarządzenia NFZ 9/2025/DGL
S.24	horyzont analizy: 10 lat	Horyzont AE 20 lat	Horyzont AE 10 lat	Horyzont pośredni
S.25	horyzont analizy: 15 lat	Horyzont AE 20 lat	Horyzont AE 15 lat	Horyzont pośredni

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.26 *	jednakowe koszty badania genetycznego dla CAPI i ALPE	Koszt badania mutacji w genie <i>PIK3CA</i> 1 194,16 zł (PCR)	Koszt badania mutacji w genie <i>PIK3CA</i> 4 478,56 zł (NGS)	Alternatywna metoda testowania <i>PIK3CA</i>

* scenariusz testowany wyłącznie dla porównania vs ALPE + FULV (nie wpływa na wyniki vs FULV)

Wyniki deterministycznej AW analizy zamieszczono w rozdziałach 8.4.1 (OWSA) i 8.4.2 (scenariuszowa AW).

6.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie rozkładów probabilistycznych przypisanych poszczególnym kategoriom parametrów modelu w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). W zależności od typu zmiennej wykorzystano rozkłady: normalny, log-normalny, log-logistyczny, beta i gamma. Celem uwzględniania korelacji parametrów modeli przeżycia (OS, PFS, TTD) zastosowano rozkład Choleskiego.

W celu zdefiniowania niepewności parametrów tam, gdzie było to możliwe, wykorzystywano błąd standardowy ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych, odchylenie standardowe lub 95% przedziały ufności. Dla parametrów, dla których nieznane było SE, przyjęto, że będzie ono wynosić 10% wartości oczekiwanej.

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel zawierającego model ekonomiczny (zakładka 'Parameters'), stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 52. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny
Charakterystyki wyjściowe kohorty	
Zużycie zasobów	
Koszty jednostkowe	
Użyteczności stanów zdrowia	
Utrata użyteczności związana z AEs	
Parametry krzywych przeżycia OS, PFS i TTD	
Hazardy względne OS i PFS	
Czas trwania epizodu AEs	

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny
Odsetek pacjentów z progresją, którzy otrzymują dalszą linię aktywnego leczenia	██████████
Czas trwania dalszych linii leczenia	██████████
Stopy dyskontowania	██████████
Intensywność dawki	██████████

Wyniki analizy probabilistycznej zamieszczono w Rozdziale 8.4.3.

7 Walidacja modelu

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

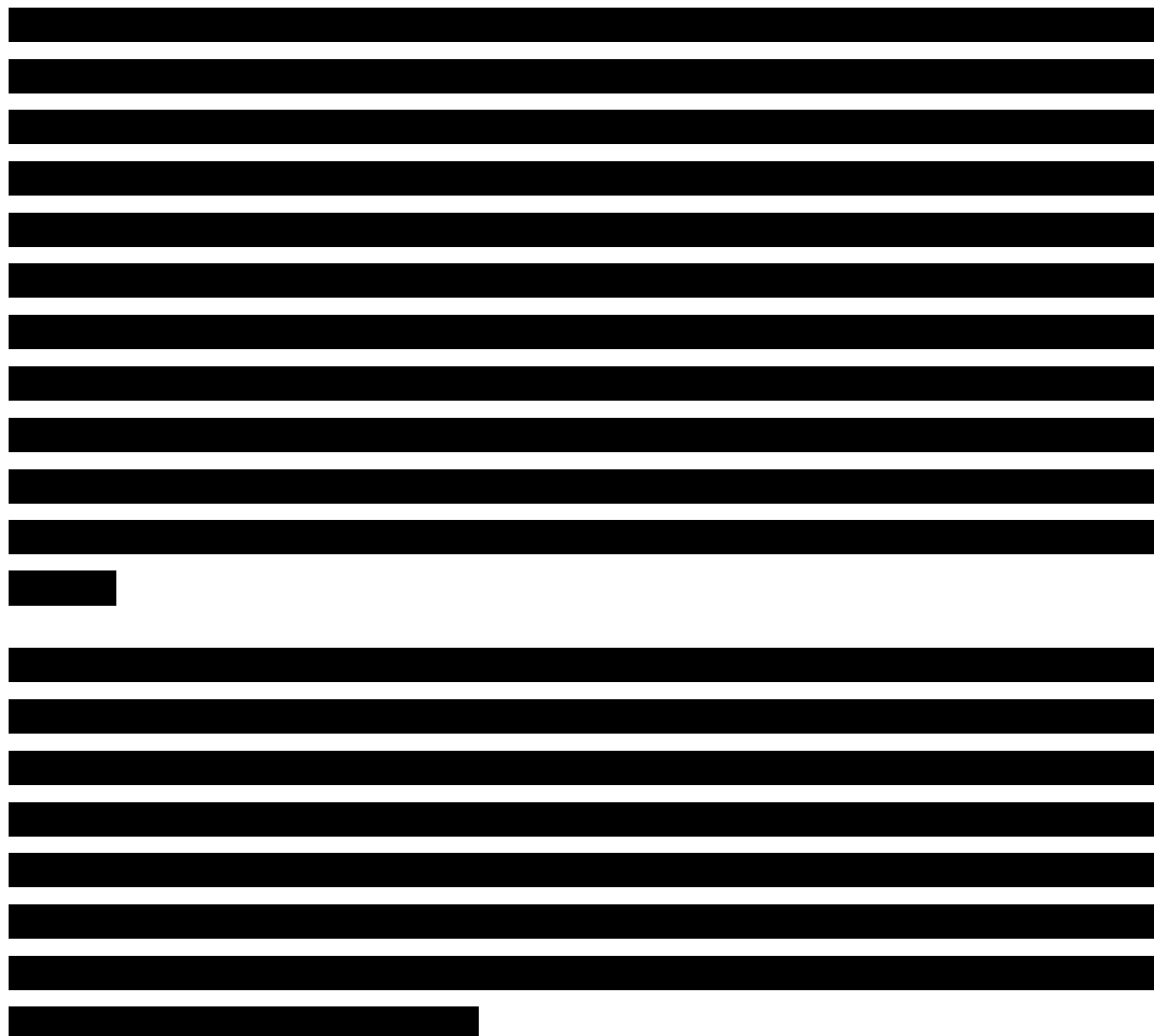
Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych;
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,

Projekcje przeżycia całkowitego w ramieniu wnioskowanej technologii (CAPI + FULV) są generalnie spójne z wynikami badań *CAPItello-291* i *FAKTION*, przy czym należy mieć na uwadze, że ze względu na niewielką liczebność próby w badaniu *FAKTION* (zaledwie n=3 pacjentów *at risk* w 60 mies.), estymowane odsetki przeżycia 5-letniego są obarczone dużą niepewnością.



Podsumowując, przeprowadzona walidacja cechuje się ograniczeniami ze względu na brak długookresowych danych w populacji wnioskowanej oraz różnice w wynikach OS dla ramienia referencyjnego uwzględnionych badań.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie średnich dyskontowanych efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim dla porównywanych strategii.

Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (dyskontowane, analiza podstawowa).

Zastosowanie terapii skojarzonej kapiwasertybu i fulwestrantu zamiast porównywanych terapii prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci dyskontowanych dodatkowych QALY –

Biorąc pod uwagę dyskontowane zyskane lata życia, w ramieniu CAPI + FULV w analizie podstawowej uzyskano wydłużenie średniego czasu przeżycia o

--

W kolejnej tabeli podsumowano średnie niedyskontowane efekty zdrowotne w horyzoncie dożywotnim dla porównywanych strategii.

Tabela 56. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (niedyskontowane, analiza podstawowa).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Zastosowanie terapii skojarzonej kapiwasertybu i fulwestrantu zamiast porównywanych terapii prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci niedyskontowanych dodatkowych QALY –

8.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

8.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 57 przedstawia wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnim w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Truqap® w skojarzeniu z fulwestrantem

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Zastosowanie kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi wiąże się z

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie miał zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

8.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Truqap®, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania, również w analizie progowej przyjęto jednakową cenę dla obu prezentacji leku Truqap® (opakowanie 64 tabl. a 160 mg i opakowanie 64 tabl. a 200 mg). [REDAKTED] przedstawione ceny progowe są wspólne dla wariantu z RSS i bez RSS. Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 59.

Tabela 59. Wyniki analizy progowej dla ceny produktu Truqap®.

Komparator	Progowa CZN - Truqap® 64 x 160 mg / Truqap® 64 x 200 mg	Progowa CHB - Truqap® 64 x 160 mg / Truqap® 64 x 200 mg
ALPE + FULV	[REDAKTED]	[REDAKTED]
FULV	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Progową cenę zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Truqap® 64 tabl. a 160 mg oraz Truqap® 64 tabl. a 200 mg oszacowano na [REDAKTED]

8.4 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry w ramach analizy jednokierunkowej, a także scenariusze analizy wielokierunkowej przedstawiono w Rozdziale 6.7.2, a rozkłady prawdopodobieństwa parametrów w analizie PSA – w Rozdziale 6.7.3. Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z tą przedstawioną wcześniej.

8.4.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

8.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla każdego z komparatorów: ALPE + FULV, FULV. Jak wspomniano w Rozdziale 6.7.2, w raporcie przedstawiono 10 wariantów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR; pełne wyniki analizy dla wszystkich uwzględnionych 344 parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego.

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z oszacowaniami

Tabela 61. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – CAPI + FULV vs FULV.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Największa niepewność wyników analizy związana jest z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla porównania CAPI + FULV vs ALPE + FULV i CAPI + FULV vs FULV.

Tabela 62. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – CAPI + FULV vs ALPE + FULV.

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

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS (zob. Rozdział 8.4.1.1).

8.4.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W scenariuszowej analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia (szczegóły w Rozdziale 6.7.2) dotyczące głównych parametrów modelu: dyskontowania, horyzontu czasowego, cen punktów rozliczeniowych, przyjętych modeli parametrycznych ekstrapolacji krzywych przeżycia oraz wartości użyteczności stanów zdrowia.

8.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższe tabele przedstawiają wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs ALPE + FULV (z RSS).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (z RSS).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W scenariuszowej analizie wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w następujących scenariuszach:

- Dla porównania terapii kapiwasertybem i fulwestrantem z alpelisybem i fulwestrantem :

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

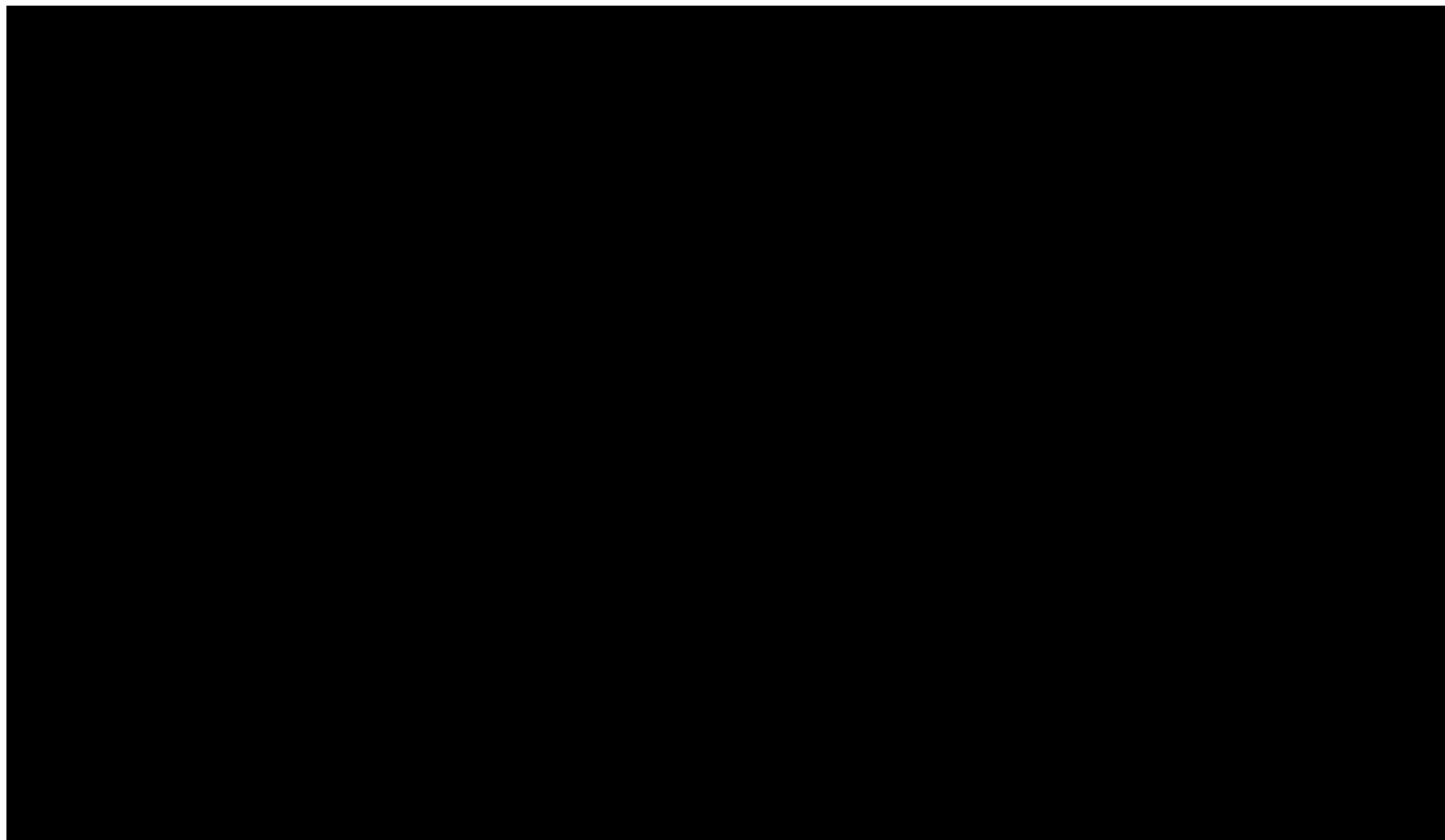
- 
- Dla porównania terapii kapiwasertybem i fulwestranem z samym fulwestranem:
- 
- 
- 

Wykres 13 i Wykres 14 w sposób graficzny obrazują wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla porównania odpowiednio CAPI + FULV vs ALPE + FULV i CAPI + FULV vs FULV.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

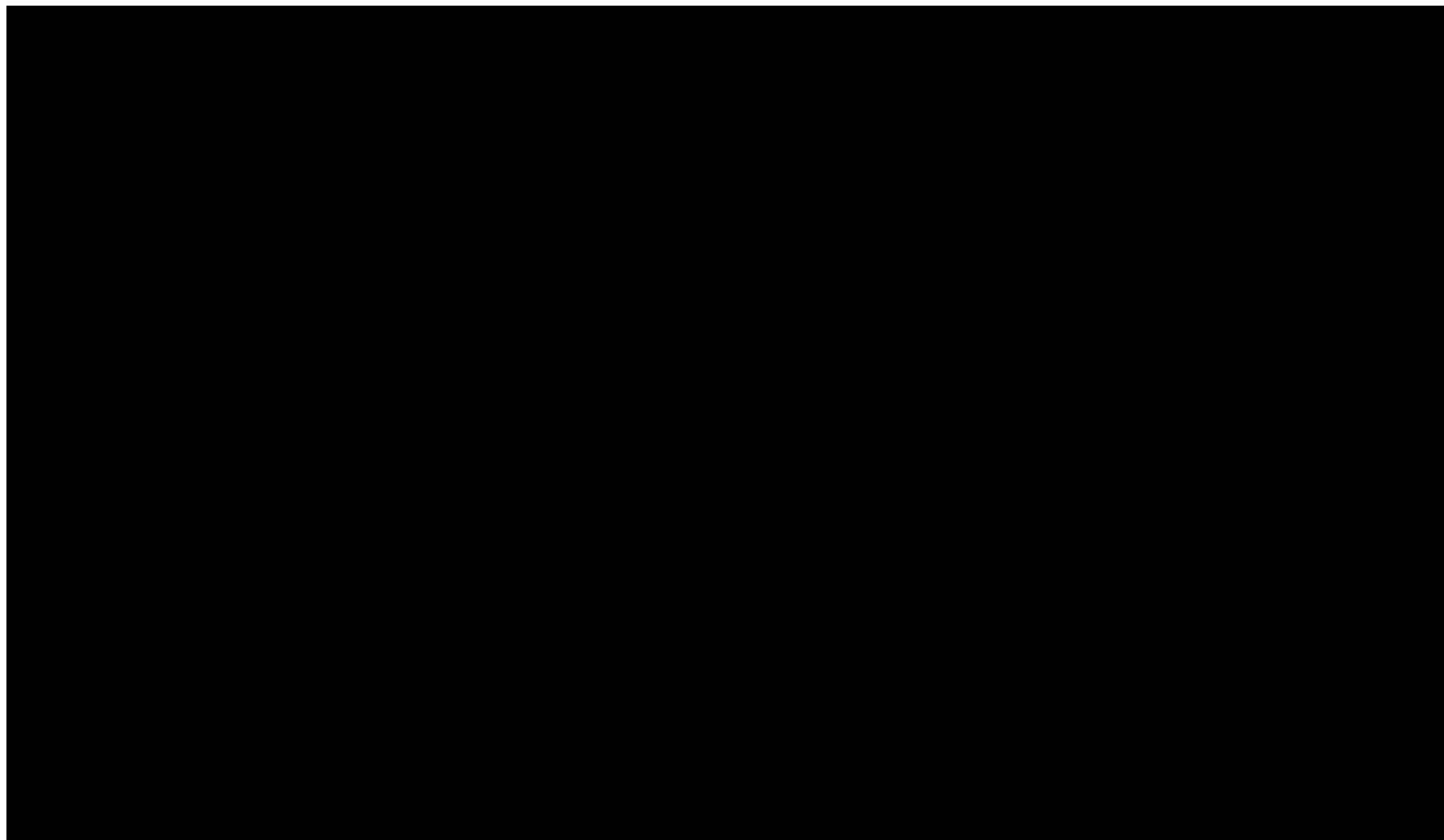
Wykres 13. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs ALPE + FULV (z RSS).



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 14. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (z RSS).



Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (bez RSS).

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/
AKT1/PTEN, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

W scenariuszowej analizie wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka największy wpływ na wartość wskaźnika ICUR odnotowano w następujących scenariuszach:

- Dla porównania terapii kapiwasertybem i fulwestrantem z alpelisybem i fulwestrantem :



- Dla porównania terapii kapiwasertybem i fulwestrantem z samym fulwestrantem:



8.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.7.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych powtórzeń modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

8.4.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

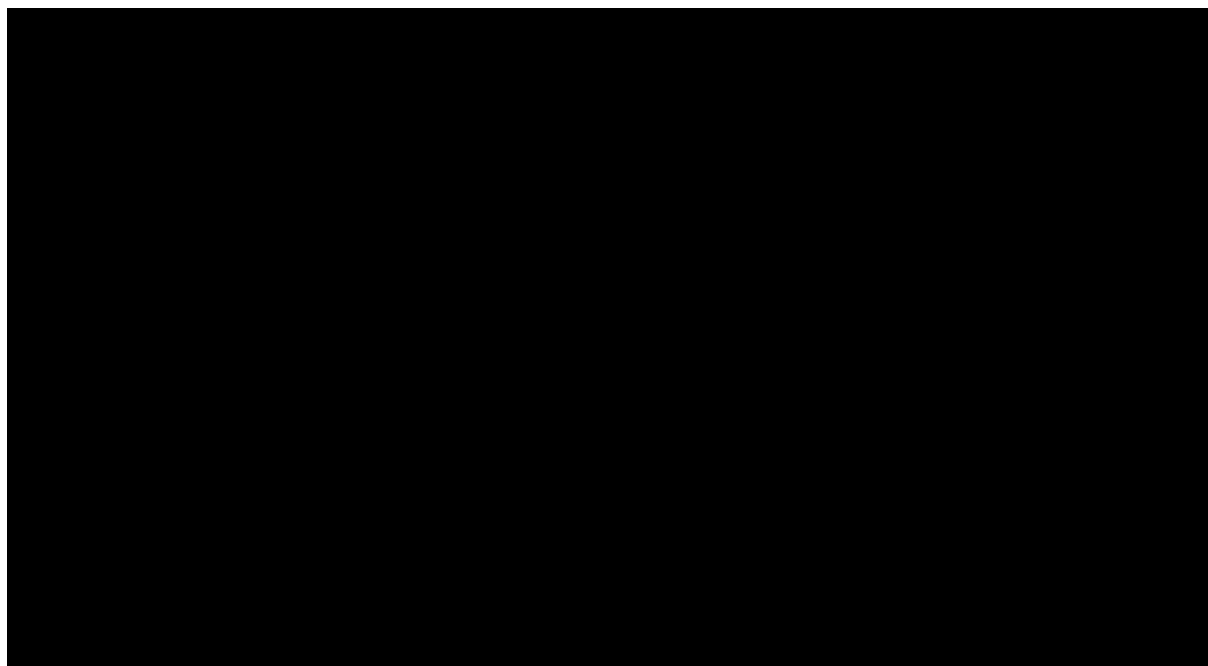
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Statystyka	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
CAPI + FULV	średnia					-
	SE					-
ALPE + FULV	średnia					
	SE					
FULV	średnia					
	SE					

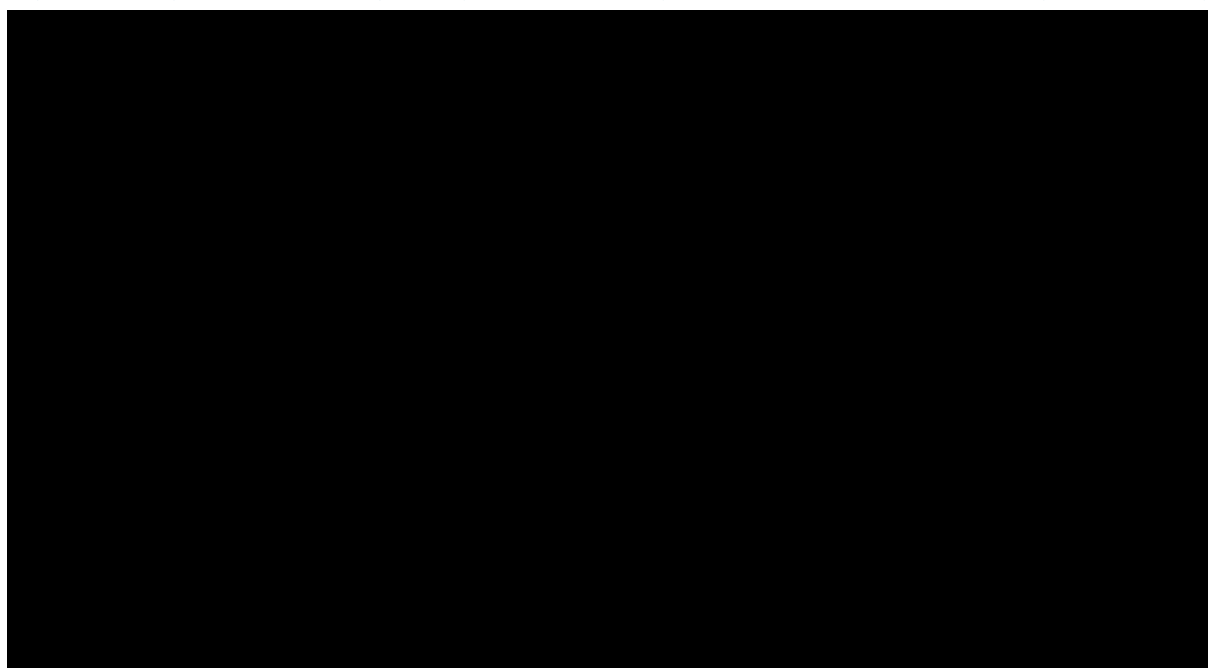
Wartości ICUR uzyskane w PSA nie odbiegały znacząco od punktowego oszacowania deterministycznej analizy podstawowej (por. Rozdział 8.2).

Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, przedstawia inkrementalne koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY) dla porównania wnioskowanej technologii i komparatora (Wykres 15, Wykres 16).

Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs ALPE + FULV (wariant z RSS).

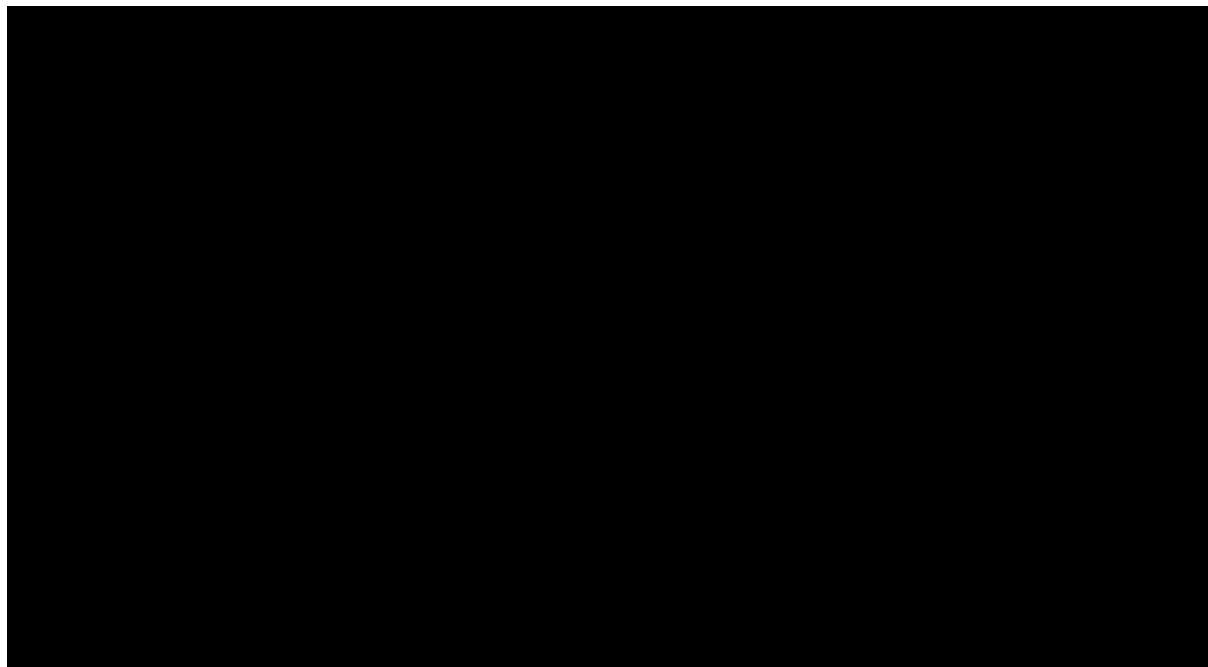


Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs FULV (wariant z RSS).



Wykres 17 przedstawia krzywe opłacalności porównywanej interwencji i komparatorów.

Wykres 17. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności CAPI + FULV, ALPE + FULV, FULV (z RSS).



Prawdopodobieństwa opłacalności każdej z ocenianych terapii oraz prawdopodobieństwa opłacalności leczenia skojarzonego kapiwasertybem i fulwestrantem względem komparatorów w porównaniu zbiorczym, przy gotowości do zapłaty na poziomie 217 641 zł/QALY, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 217 641 zł (z RSS).

Strategia leczenia	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP 217 641 zł - porównanie zbiorcze	Prawdopodobieństwo opłacalności CAPI + FULV vs pojedynczy komparator przy WTP 217 641 zł
CAPI + FULV	■	■
ALPE + FULV	■	■
FULV	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem względem komparatorów wynosi

■
■
■

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

8.4.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

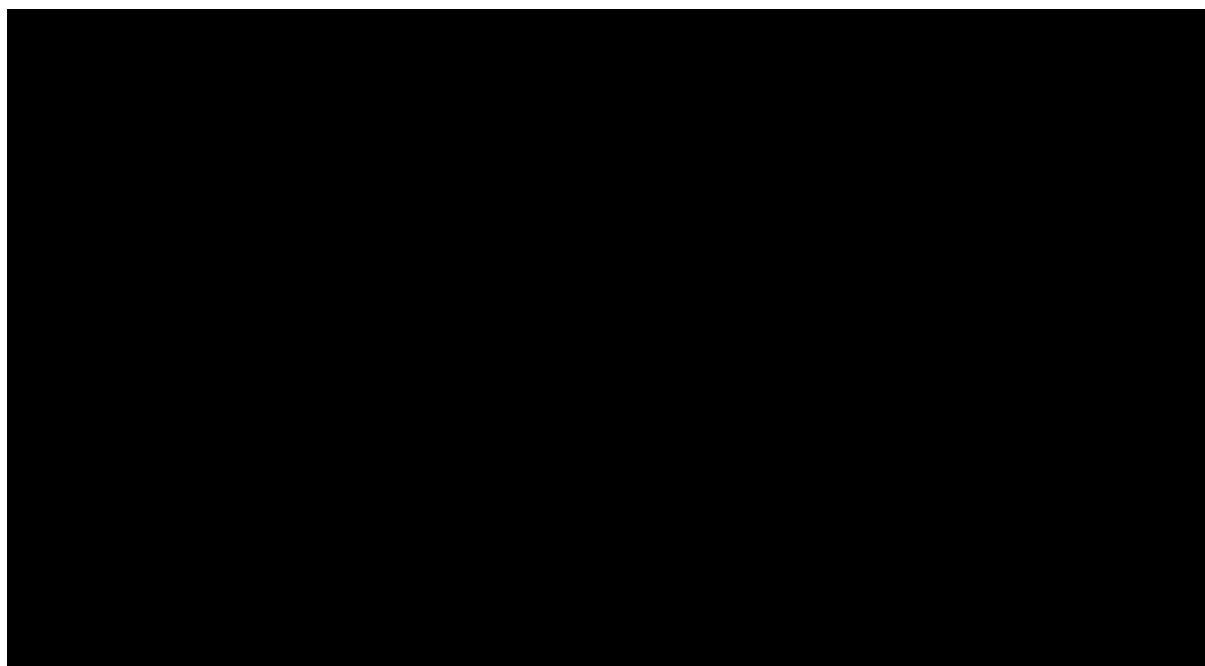
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

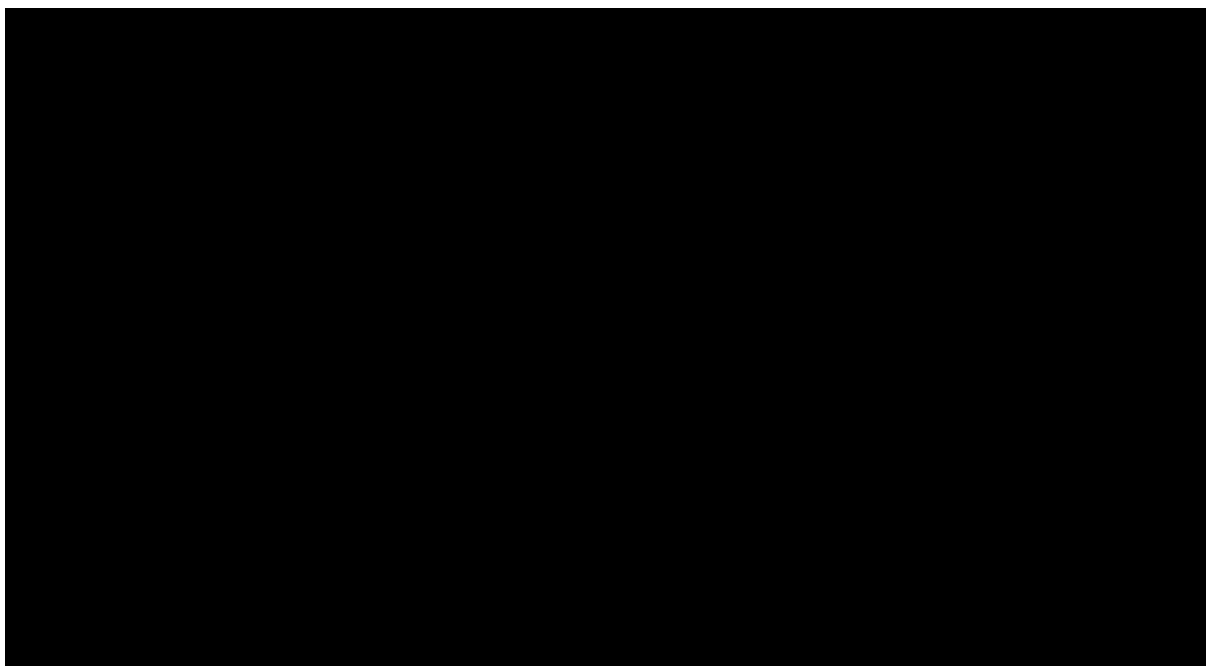
Strategia leczenia	Statystyka	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICER
CAPI + FULV	średnia					-
	SE					-
ALPE + FULV	średnia					
	SE					
FULV	średnia					
	SE					

Rozrzut inkrementalnych kosztów i wyników zdrowotnych w analizie probabilistycznej zobrazowano na poniższych wykresach.

Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs ALPE + FULV (wariant bez RSS)

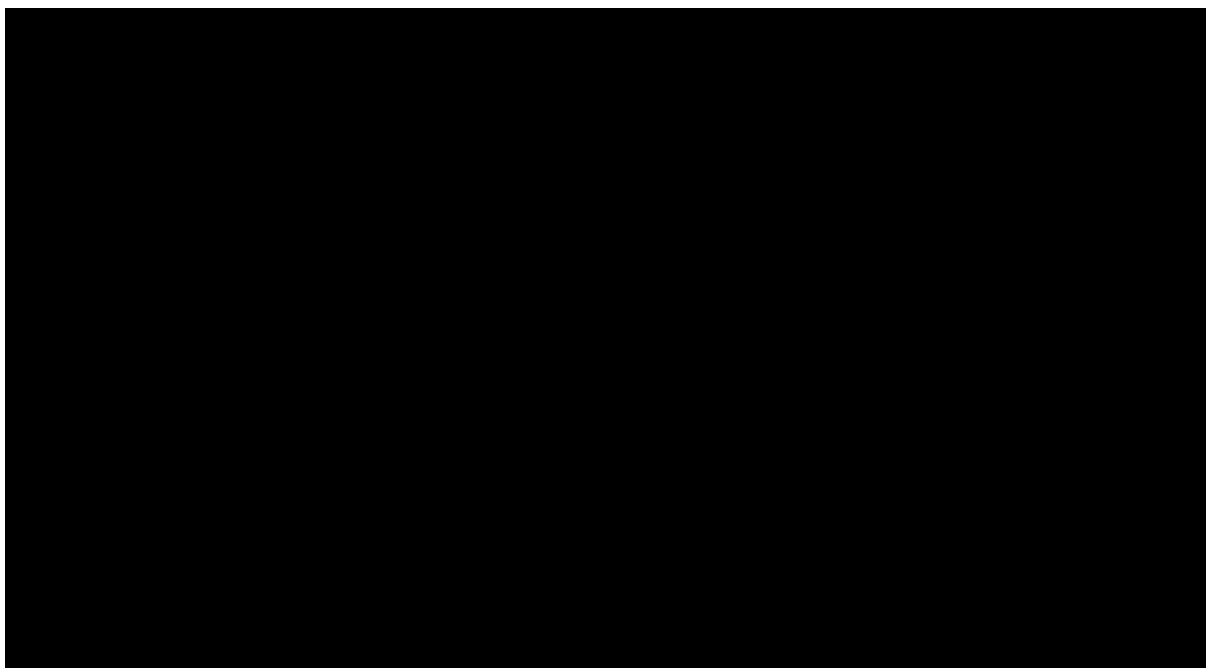


Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs FULV (wariant bez RSS)



Poniższy wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanej interwencji i komparatorów w wieloramiennej analizie.

Wykres 20. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez RSS).



Prawdopodobieństwa opłacalności każdej z ocenianych terapii oraz prawdopodobieństwa opłacalności leczenia skojarzonego kapiwasertybem i fulwestrantem względem komparatorów w porównaniu zbiorczym, przy gotowości do zapłaty na poziomie 217 641 zł/QALY, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 71. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 217 641 zł (bez RSS).

Strategia leczenia	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP 217 641 zł - porównanie zbiorcze	Prawdopodobieństwo opłacalności CAPI + FULV vs pojedynczy komparator przy WTP 217 641 zł
CAPI + FULV	■	■
ALPE + FULV	■	■
FULV	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kapiwasertybu w skojarzeniu z fulwestrantem, bez uwzględnienia proponowanego RSS, względem komparatorów

■
■
■
■

9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

- W analizie podstawowej dla porównania CAPI + FULV z ALPE + FULV uwzględniono ■
■
■
■
■
■

Należy również zaznaczyć, że krzywa czasu leczenia alpelisybem w modelu jest zależna od efektu klinicznego, w związku z

czym w efekcie założenia o [REDAKTOWANE]

- Porównanie CAPI + FULV z ALPE + FULV przeprowadzono w populacji pacjentów z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN* (tj. w łącznej populacji docelowej dla leku Truqap®), podczas gdy komparator (alpelisyb; Piqray) jest refundowany wyłącznie u pacjentów z mutacją genu *PIK3CA*. Biorąc pod uwagę, że mutacje w genie *PIK3CA* odpowiadają za ponad 80% przypadków zmian w obrębie szlaku AKT, a skuteczność leku Truqap® w badaniu *CAPItello-291* była bardzo zbliżona dla poszczególnych zmian (HR dla PFS = 0,51 w podgrupie z mutacją *PIK3CA* vs 0,50 w populacji z dowolną zmianą w obrębie szlaku AKT), uznano że szersza kohorta modelu (z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*) będzie w dostatecznym stopniu reprezentatywna dla populacji refundacyjnej alpelisybu
- Struktura dalszego leczenia systemowego została określona w oparciu o dane z badania *CAPItello-291*, w którym stosowano – poza standardową chemio- i hormonoterapią – szereg terapii nierefundowanych w warunkach polskich w niniejszym wskazaniu (m.in. immunoterapię, bewacyzumab, erybulinę, leczenie biologiczne, ewerolimus). Odsetek leczonych ww. lekami był jednak umiarkowany i nie różnił się znacząco pomiędzy porównywanymi grupami. Ponadto, w adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wyłącznie strategie refundowane w Polsce, a udziały terapii nierefundowanych w badaniu *CAPItello-291* przypisano proporcjonalnie do terapii uwzględnionych w analizie. Uśrednione koszty dalszego leczenia przypadające na pacjenta z progresją były bardzo zbliżone dla porównywanych strategii, w związku z czym wskazane ograniczenie nie miało istotnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania kapiwasertybu (produkt leczniczy Truqap®) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi hormonozależnym, HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej.

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było rejestracyjne, randomizowane badanie kliniczne III fazy *CAPitello-291* (publikacja główna *Turner 2023*). Jako komparatory przyjęto alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem oraz hormonoterapię, dla której jako schemat reprezentatywny przyjęto fulwestrant w monoterapii.

Parametry kliniczne (czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby) dla terapii skojarzonej kapiwasertybem i fulwestrantem zaczerpnięto z badania *CAPitello-291*, natomiast dane dla schematu leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem przyjęto z metaanalizy badań *CAPitello-291* i *FAKTION* – uwzględniono krzywe przeżycia dla CAPI + FULV oraz ALPE + FULV, a następnie modelowano na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] Użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu zaczerpnięto również z próby klinicznej *CAPitello-291*, natomiast wartości obniżenia użyteczności związane z możliwym wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto z danych literaturowych.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia miejscowo zaawansowanego raka lub przerzutowego piersi.

W analizie kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki i monitorowania w okresie wolnym od progresji oraz po progresji, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji, koszty badania molekularnego w kierunku zmian w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki końca życia.

Deterministyczna analiza wrażliwości wskazała na istotny wpływ modelowania przeżycia całkowitego na wyniki analizy. W wariacie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największa niepewność wyników analizy związana jest z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu znalezienie analiz ekonomicznych odnaleziono 1 raport HTA, oceniający efektywność terapii kapiwasertybem w leczeniu chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: *CADTH 2024*. Obliczony ICUR dla kapiwasertybu z fulwestrantem (221 165 \$/QALY) znajdował się znacznie powyżej przyjętego progu opłacalności (50 000 \$/QALY). Analitycy CADTH oszacowali, że aby CAPI + FULV mogła zostać uznana za opłacalną, konieczne byłoby obniżenie ceny o co najmniej 85%.

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi ze zmianami w obrębie szlaku AKT jest strategią potencjalnie kosztowo-efektywną względem komparatorów po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przy czym wyniki analizy są

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji kapiwasertybu znacznie poszerzałaby możliwości terapeutyczne u pacjentek z zaawansowanym hormonozależnym, HER2-ujemnym rakiem piersi. Obecnie standardem opieki nad chorymi po progresji w trakcie/po terapii hormonalnej jest podjęcie diagnostyki molekularnej i wdrożenie leczenia celowanego. Poza alpelisybem, który w warunkach polskich jest dostępny dla pacjentów ze zmianami *PIK3CA* opcje leczenia celowanego dla pacjentów ze zmianami w obrębie

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

12.2.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

12.2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji

Tabela 73. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	produkt leczniczy Truqap® (kapiwasertyb)	inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Metodyka	raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim	niezgodna z kryteriami włączenia

12.2.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia **29 października 2024 r.**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Truqap® – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	capivasertib OR Truqap®	186
2	breast cancer	532 574
3	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 674 340
4	#1 AND #2 AND #3	1

Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Truqap® – *Cochrane Library*.

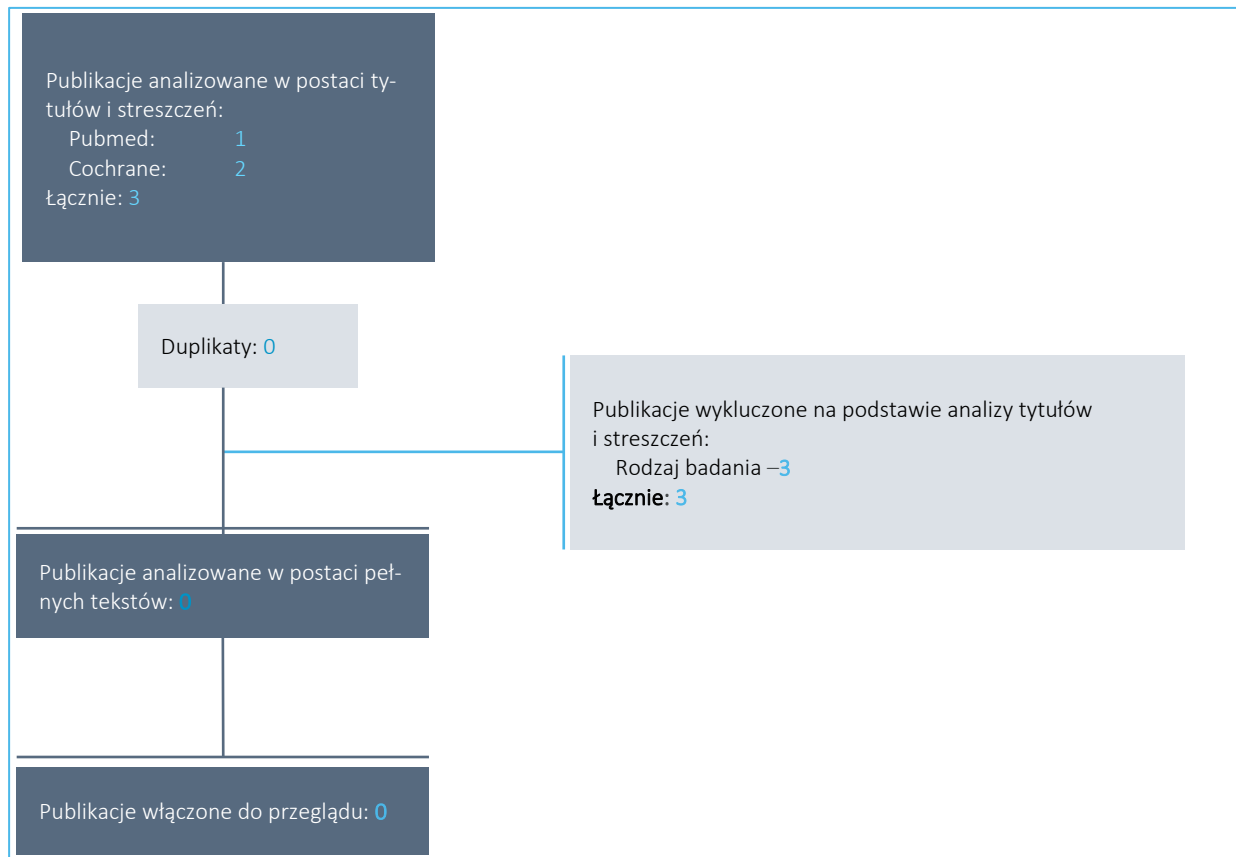
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	capivasertib OR Truqap®	72
2	breast cancer	49 000
3	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	93 892
4	#1 AND #2 AND #3	2

W wyniku przeszukiwania baz medycznych zidentyfikowano łącznie 2 publikacje, które zostały poddane analizie.

12.2.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 2 dokumenty. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Truqap®



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

12.2.5 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo 29 października 2024 r. wykonano przegląd zagranicznych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Truqap® w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Truqap® 2024):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;

- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA zidentyfikowano 1 raport HTA, oceniający efektywność terapii kapiwasertybem w leczeniu chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi: *CADTH 2024*. Informacje dotyczące tego dokumentu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH 2024</i>	Kanada	- Populacja: dorosłe pacjentki z HR-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z co najmniej jedną zmianą w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>, po progresji w trakcie stosowania co najmniej jednego schematu HT w leczeniu przerzutowym lub po nawrocie w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii adjuwantowej w Kanadzie. - Sposób modelowania: PSM - Typ analizy: CUA, CEA¹ - Perspektywa: Kanada, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni (20 lat) - Dyskontowanie: bd. - Użyteczności: badanie <i>CAPItello-291</i> - Źródło danych klinicznych: badania <i>CAPItello-291</i>, <i>FAKTION</i> - Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY.	CAPI+FULV vs HT ²	Ocena CADTH: ICUR: 221 165 \$/QALY ΔQALY: 0,54 Δkoszty: 118 477 \$

1 Według opisu przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności, jednak w drafcie raportu przedstawiono jedynie wyniki CUA;

2 Jako komparatory przyjęto: CTH (kapecytabinę, paklitaksel), HT (anastrozol, eksemestan, fulwestrant, letrozol, tamoksifen) oraz terapię skojarzoną everolimus + eksemestan, jednak ze względu na ograniczenia metodologiczne metaanalizy sieciowej, względna skuteczność CAPI + FULV w porównaniu z CTH i everolimusem w skojarzeniu z eksemestaniem jest nieznana. Wobec powyższego, w analizie podstawowej skupiono się na porównaniu CAPI + FULV z HT.

Autorzy raportu *CADTH 2024* dokonali porównania efektywności ekonomicznej leczenia kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem w zestawieniu z hormonoterapią, w leczeniu dorosłych chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po progresji w trakcie stosowania co najmniej jednego schematu HT w leczeniu przerzutowym lub po nawrocie w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii

adjuwantowej w Kanadzie. Wykorzystany model miał strukturę przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). Obliczony ICUR dla kapiwasertybu z fulwestranem (221 165 \$/QALY) znajdował się znacznie powyżej przyjętego progu opłacalności (50 000 \$/QALY). Analitycy CADTH oszacowali, że aby CAPI + FULV mogła zostać uznana za opłacalną, konieczne byłoby obniżenie ceny o co najmniej 85%.

Spis Tabel

Tabela 1. Zalecany schemat dawkowania leku Truqap® w tygodniowym cyklu (<i>ChPL Truqap®, CAPItello-291</i>).	18
Tabela 2. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki leku Truqap® z powodu zdarzeń niepożądanych (<i>ChPL Truqap®</i>).....	18
Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Truqap®.	21
Tabela 4. Wnioskowane ceny urzędowe leku Truqap®.	22
Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Truqap® (kapiwasertyb).	22
Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	29
Tabela 7. [REDACTED]	32
Tabela 8. [REDACTED]	34
Tabela 9. [REDACTED]	35
Tabela 10. [REDACTED]	37
Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	39
Tabela 12. [REDACTED]	40
Tabela 13. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.	44
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (<i>PubMed</i>).....	45
Tabela 15. Wyniki wyszukiwania analiz dotyczących użyteczności stanów zdrowia (<i>MEDLINE</i> przez <i>PubMed</i>).....	47
Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w wariancie podstawowym analizy (<i>CAPItello-291</i>)....	56
Tabela 17. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (<i>Golicki 2021</i>).	57
Tabela 18. Utrata użyteczności stanów zdrowia związana z AEs	57
Tabela 19. Ceny jednostkowe leku Truqap® (kapiwasertyb) zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją.	59
Tabela 20. Ceny jednostkowe leku Piqray (na podst. przetargów).....	59
Tabela 21. Cena jednostkowa fulwestrantu.....	60
Tabela 22. Wytyczne redukcji dawki produktów Truqap® i Piqray.	61
Tabela 23. Miesięczny koszt porównywanych interwencji.	63
Tabela 24. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (zał. 1k do <i>NFZ 9/2025/DGL</i>) i katalogu CTH (zał. 1e do <i>NFZ 10/2024/DGL</i>).	64

Tabela 25. Koszty ryczału za diagnostykę w programie (zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL).	66
Tabela 26. Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia BEV w monoterapii (zał.1j do NFZ 10/2024/DGL).	66
Tabela 27. Zużycie zasobów w okresie wolnym od progresji po zakończeniu aktywnego leczenia.	67
Tabela 28. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.	67
Tabela 29. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu aktywnego leczenia.	67
Tabela 30. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	68
Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 1 pacjenta.	68
Tabela 32. Koszt badania molekularnego w kierunku zmian w genach <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	69
Tabela 33. Odsetek pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia po progresji choroby.	70
Tabela 34.	70
Tabela 35. Miesięczne koszty oraz średni czas trwania dalszego leczenia systemowego po progresji choroby.	72
Tabela 36. Średni koszt dalszych linii leczenia na pacjenta z progresją choroby.	72
Tabela 37. Zużycie zasobów w okresie po wystąpieniu progresji choroby.	73
Tabela 38. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.	73
Tabela 39. Miesięczny koszt monitorowania choroby w okresie po wystąpieniu progresji.	73
Tabela 40. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	74
Tabela 41. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	75
Tabela 42. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).	75
Tabela 43. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	76
Tabela 44. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	77
Tabela 45. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)	78
Tabela 46. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	78
Tabela 47. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).....	78
Tabela 48. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	79
Tabela 49. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	79
Tabela 50. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA).....	83
Tabela 51. Testowane warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.	84
Tabela 52. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	86
Tabela 53. Walidacja modelu – porównanie projekcji OS modelu z danymi empirycznymi (estymator Kaplana-Meiera) z badań RCT.	88

Tabela 54. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).....	90
Tabela 55. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (dyskontowane, analiza podstawowa).....	91
Tabela 56. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (niedyskontowane, analiza podstawowa).....	91
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	92
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	93
Tabela 59. Wyniki analizy progowej dla ceny produktu Truqap®.	94
Tabela 60. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – CAPI + FULV vs ALPE + FULV.....	96
Tabela 61. Wyniki OWSA z uwzględnieniem RSS – CAPI + FULV vs FULV.....	97
Tabela 62. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – CAPI + FULV vs ALPE + FULV.....	99
Tabela 63. Wyniki OWSA bez uwzględnienia RSS – CAPI + FULV vs FULV.....	100
Tabela 64. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs ALPE + FULV (z RSS).	102
Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (z RSS).	105
Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs ALPE + FULV (bez RSS).	111
Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (bez RSS).	113
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	117
Tabela 69. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 217 641 zł (z RSS).....	119
Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	120
Tabela 71. Prawdopodobieństwa opłacalności przy progu 217 641 zł (bez RSS).	122
Tabela 72. Autorzy analizy ekonomicznej.	126
Tabela 73. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	127
Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Truqap® – <i>Pubmed</i>	128
Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Truqap® – <i>Cochrane Library</i>	128
Tabela 76. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.	130

Spis Wykresów

Wykres 1. Struktura modelu przeżycia podzielonego (PSM).	28
Wykres 2 	32
Wykres 3 	33
Wykres 4 	35

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

Wykres 5		36
Wykres 6.		38
Wykres 7.		39
Wykres 8		41
Wykres 9		41
Wykres 10		42
Wykres 11		43
Wykres 12. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania		46
użyteczności stanów zdrowia.....		
Wykres 13. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs ALPE + FULV (z RSS).....		109
Wykres 14. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – CAPI + FULV vs FULV (z RSS).....		110
Wykres 15. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs ALPE + FULV (wariant z RSS).		118
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs FULV (wariant z RSS).....		118
Wykres 17. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności CAPI + FULV, ALPE + FULV, FULV (z RSS).		119
Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs ALPE + FULV (wariant bez RSS)		120
Wykres 19. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, CAPI + FULV vs FULV (wariant bez RSS)		121
Wykres 20. Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności (bez RSS).....		121
Wykres 21. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Truqap®		129

Piśmiennictwo

- AE 2022** **Tecentriq** Aestimo s.c. Tecentriq® (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza ekonomiczna. Kraków 2022
- AKL 2022** **Tecentriq** Aestimo s.c. Tecentriq® (atezolizumab) w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi. Analiza kliniczna, wersja 1.1. Aestimo s.c. Kraków 2022.
- AKL 2024** **Truqap®** Aestimo s.c. 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. Analiza kliniczna. Kraków 2024
- André 2021** André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Annals of Oncology*. 2021;32(2):208-217. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- André 2019** André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA* -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD 2024** **Truqap®** Aestimo s.c. 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. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024.
- Bahl 2022** Bahl A, Wilson W, Ball J, Rennison E, Dubey S, Bravo A, Foulstone E, Spensley S, Bowen R, Mansi J, Waters S, Riddle P, Wheatley D, Stephens P, Bezecny P, Madhusudan S, Verrill M, Braybrooke J, Comins C, Mohan V, Gee A, Kirk H, Markham A, Evans H, Watson E, Callaway M, Pearson S, Hackshaw A, Churn . Concept: A randomised multicentre trial of first line chemotherapy comparing three weekly cabazitaxel versus weekly paclitaxel in HER2 negative metastatic breast cancer. *Breast* 2022; 66:69-76
- BIA 2024** **Truqap®** Aestimo s.c. 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. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2024
- Bounthavong 2018** M. Bounthavong, J. Butler, C. M. Dolan, J. D. Dunn and e. al., "Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia," *Pharmacoeconomics*, vol. 36, no. 12, pp. 1463-1473, 2018.
- CADTH 2024** Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation. Capivasertib (Truqap®), indicated in combination with fulvestrant for the treatment of adult females with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with one or more *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterations following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy. *Canadian Journal of Health Technologies*, September 2024. Volume 4, Issue 9.
- CADTH 2022** **Piqray** CADTH Reimbursement Review. Alpelisib (Piqray) in advanced or metastatic breast cancer. March 2022. Volume 2. Issue 3

Truqap® (kapiwasertyb)

z fulwestrantem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi hormonozależnego, HER2-ujemnego, z ≥ 1 zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji w trakcie lub po hormonoterapii

- ChPL Truqap®** Charakterystyka produktu leczniczego Truqap®. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truqap>. Data ostatniego dostępu: 27.09.2024 r.
- Claessens 2020** Claessens AKM, Ramaekers BLT, Lobbezoo DJA, et al. Quality of life in a real-world cohort of advanced breast cancer patients: a study of the SONABRE Registry. *Qual Life Res.* 2020;29(12):3363-3374. doi:10.1007/s11136-020-02604-4
- DGL 26/02/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8735.html>
- Domagała 2019** Domagała KM, Blacharska-Krzyszowska KA, Strzypek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine.* 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.
- EPAR Truqap 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Truqap. EMA/236868/2024. 25 April 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/truqap-epar-public-assessment-report_en.pdf Data ostatniego dostępu: 02.08.2024 r.
- Etikasari 2021** Etikasari R, Andayani TM, Endarti D, Taroeno-Hariadi KW. Health related quality of life among postmenopausal woman with hormone responsive HER2- breast cancer in Indonesia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology.* 2021;32(4):561-565. doi:10.1515/jbcpp-2020-0427
- Farha 2017** Abu Farha NH., Khatib MT., Salameh H., Zyoud SH. Cancer-related post-treatment pain and its impact on health-related quality of life in breast cancer patients: a cross sectional study in Palestine. *Asia Pac Fam Med.* 2017 Nov 21;16:7.
- Färkkilä 2013** Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, Sintonen H, Hänninen J, Taari K, Saarto T. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014 May;23(4):1387-94.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- Gupta 2022** Gupta N, Pandey AK, Dimri K, Jyani G, Goyal A, Prinja . Health-related quality of life among breast cancer patients in India. *Support Care Cancer* 2022; 30(12):9983-9990
- GUS 2024** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia w 2023 roku. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>. Data ostatniego dostępu: 15.10.2024 r.
- GUS 30/10/2024** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html>
- Hagiwara 2017** Hagiwara Y., Shirowa T., Shimozuma K., Kawahara T., Uemura Y., Watanabe T., Taira N., Fukuda T., Ohashi Y., Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics.* 2017 Oct 17.
- Hernandez 2017** M. Hernandez Alava, A. Wailoo and S. Pudney, “Methods for Mapping Between the EQ-5D-5L and the 3L for Technology Appraisal,” NICE DSU report, 2017

- Hildebrandt 2014** Hildebrandt T, Thiel FC, Fasching PA, Graf C, Bani MR, Loehberg CR, Schrauder MG, Jud SM, Hack CC, Beckmann MW, Lux MP. Health utilities in gynecological oncology and mastology in Germany. *Anticancer Res* 2014; 34(2):829-836
- Howell 2022** Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(7):851-864. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4
- Iwatani 2021** Iwatani T, Inoue E, Tsugawa K. Validation of the predictive accuracy of health-state utility values based on the Lloyd model for metastatic or recurrent breast cancer in Japan. *BMJ Open*. 2021;11(12):e046273. doi:10.1136/bmjopen-2020-046273
- Jerusalem 2022** Jerusalem G, Delea TE, Martin M, De Laurentiis M, Nusch A, Beck JT, Chan A, Im SA, Neven P, Lonshteyn A, Chandiwana D, Lanoue B, Fasching P. Quality-Adjusted Survival with Ribociclib Plus Fulvestrant Versus Placebo Plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with HR±HER2- Advanced Breast Cancer in the MONALEESA-3 Trial. *Clin Breast Cancer* 2022; 22(4):326-335
- Jones 2020** Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):345-357. doi:10.1016/S1470-2045(19)30817-4
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>. Data ostatniego dostępu: 27.09.2024 r.
- Lertwilaiwittaya 2023** Lertwilaiwittaya P, Tantai N, Maneeon S, Kongbunrak S, Nonpanya N, Hurst ACE, Srinonprasert V, Pithukpakorn . A cost-utility analysis of BRCA1 and BRCA2 testing in high-risk breast cancer patients and family members in Thailand: a cost-effective policy in resource-limited settings. *Front Public Health* 2023; 11:1257668
- Lidgren 2007** Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; 16(6):1073-81.
- Luu 2024** Luu TNN, Dinh DX, Tran TX, Tran TB, Tran HT, Pham KHT, Nguyen HT. Health-state utility of patients with HER2-positive breast cancer in Vietnam: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One* 2024; 19(5):e0303011
- Lux 2022** Lux MP, Lewis K, Rider A, Niyazov . Treatment Patterns, Safety, and Patient Reported Outcomes among Adult Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer with or without, or with Unknown, BRCA1/2 Mutation(s): Results of a Real-World Study from the United States, United Kingdom, and four EU Countries. *Breast Care (Basel)* 2022; 17(5):460-469
- Mahtani 2022** Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux M. Real-world patient-reported outcomes and physician satisfaction with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from the United States, Europe, and Israel. *BMC Cancer* 2022; 22(1):1343
- Milne 2006** Milne RJ, Heaton-Brown KH, Hansen P, Thomas D, Harvey V, Cubitt A. Quality-of-life valuations of advanced breast cancer by New Zealand women. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(3):281-92.
- Milovic 2024** Milovic M, Tamas T, Kolarov Bjelobrck I, Crnobrnja V, Stojic Milosavljevic A, Paut Kusturica . Health-related quality of life in different stages of breast cancer in Serbia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2024; 28(11):3745-3751

MZ 19/03/2025	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r
MZ 24/10/2023	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.
Nafees 2008	B. Nafees, M. Stafford, S. Gavriel, S. Bhalla and J. Watkins, "Health state utilities for non small cell lung cancer," Health Qual Life Outcomes, vol. 6, no. 84, 2008.
Nahvijou 2021	Nahvijou A, Safari H, Ameri H. Psychometric properties of the SF-6Dv2 in an Iranian breast cancer population. Breast Cancer. 2021;28(4):937-943. doi:10.1007/s12282-021-01230-3
Ndirangu 2024	Ndirangu K, Chabot I, Lewis K, Lambert A, Zhao Q, Lucero M, Meier . Disease landscape of advanced HER2-breast cancer patients by treatment line in three EU countries and USA. Future Oncol 2024;1-18
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
NFZ 132/2024/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31-12-2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 6/2025/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 6/2025/DSOZ z dnia 21-01-2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
NFZ 9/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30-01-2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NFZ 03/03/2025	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html
NICE Piqray 2022	NICE. Single Technology Appraisal. Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, <i>PIK3CA</i> -mutated breast cancer. Committee Papers. 10 August 2022.
NICE DSU TSD14	Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from http://www.nicedsu.org.uk
Park 2023	Park M, Yu SY, Jeon HL, Song . Factors Affecting Health-Related Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer. J Breast Cancer 2023; 26(5):436-445
Pickard 2016	Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. Clin Ther. 2016 Apr;38(4):769-77.
Potemski 2015	Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf

- Rautalin 2017** Rautalin M., Färkkilä N., Sintonen H., Saarto T., Taari K., Jahkola T., Roine RP. Health-related quality of life in different states of breast cancer – comparing different instruments. *Acta Oncol.* 2017 Nov 15:1-7.
- Rugo 2018** Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Huang Bartlett C, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Annals of Oncology* 29:888-894, 2018.
- Rugo 2024** Rugo HS, Schmid P, Tolane SM, Dalenc F, Marmé F, Shi L, Verret W, Shah A, Gharaibeh M, Bardia A, Cortes . Health-related quality of life with sacituzumab govitecan in HR+/HER2-metastatic breast cancer in the phase III TROPICS-02 trial. *Oncologist* 2024; 29(9):768-779
- Shen 2022** Shen L, Zhou J, Chen Y, Ding J, Wei H, Liu J, Xia W, Xie B, Xie X, Li X, Dai Y, Zhang G, Qiu X, Li C, Sun S, Chen W, Gong D, Li H, Huang J, Jiang X, Ni . Treatment patterns, effectiveness, and patient-reported outcomes of palbociclib therapy in Chinese patients with advanced breast cancer: A multicenter ambispective real-world study. *Cancer Med* 2022; 11(22):4157-4168
- Sherrill 2008** Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(5):711–715.
- Shiomiwa 2017** Shiomiwa T., Fukuda T., Shimozuma K., Mouri M., Hagiwara Y., Kawahara T., Ohsumi S., Hozumi Y., Sagara Y., Ohashi Y., Mukai H. Cost-effectiveness analysis of the introduction of S-1 therapy for first-line metastatic breast cancer treatment in Japan: results from the randomized phase III SELECT BC trial. *BMC Cancer.* 2017 Nov 17;17(1):773.
- Shiomiwa 2017a** Shiomiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, Akabane H, Kashiwaba M, Watanabe T, Ohashi Y, Mukai H. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res.* 2017 Feb;26(2):445-453..
- Slovacek 2009** Slovacek L, Slovackova B, Slanska I, Petera J, Priester P, Filip S, Kopecky J. Depression symptoms and health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer in programme of palliative cancer care. *Neoplasma.* 2009;56(6):467-72.
- Smith-Palmer 2016** J. Smith-Palmer, J. P. Bae, K. S. Boye, K. Norrbacka, B. Hunt and W. J. Valentine, “Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes,” *Clinicoecon Outcomes Res*, vol. 8, pp. 559-571, 2016.
- Taira 2021** Taira N, Kashiwabara K, Tsurutani J, et al. Quality of life in a randomized phase II study to determine the optimal dose of 3-week cycle nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* Published online September 7, 2021. doi:10.1007/s12282-021-01290-5
- The ACTION Study Group 2017** The ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low- and middle-income countries. *The ACTION Study Group BMC Medicine* (2017) 15:10
- Torres 2024** Torres S, Bayoumi AM, Abrahao ABK, Trudeau M, Pritchard KI, Li CN, Mitsakakis N, Liu G, Krahn . Implementing routine collection of EQ-5D-5L in a breast cancer outpatient clinic. *PLoS One* 2024; 19(8):e0307225
- Turner 2023** Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131

UR 29/2024/IV	NFZ	Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
UR 5/2024/IV	NFZ	Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia nr 5/2024/IV z dnia 02-04-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Ustawa 2011		Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Ustawa 2023		Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
Verrill 2020		Verrill M, Wardley AM, Retzler J, et al. Health-related quality of life and work productivity in UK patients with HER2-positive breast cancer: a cross-sectional study evaluating the relationships between disease and treatment stage. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020;18(1):353. doi:10.1186/s12955-020-01603-w
Wadasadawala 2023		Wadasadawala T, Mohanty SK, Sen S, Khan PK, Pimple S, Mane JV, Sarin R, Gupta S, Parmar . Health-Related Quality of Life (HRQoL) Using EQ-5D-5L: Value Set Derived for Indian Breast Cancer Cohort. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i> 2023; 24(4):1199-1207
Wang 2018		Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, Liao XZ, Mao AY, Ren JS, Sun XJ, Guo LW, Fang Y, Zhou Q, Ma HM, Xing XJ, Zhu L, Song BB, Du LB, Mai L, Liu YQ, Ren Y, Lan L, Zhou JY, Qi X, Sun XH, Lou PA, Wu SL, Li N, Zhang K, He J, Dai M. Health Economic Evaluation Working Group of the Cancer Screening Program in Urban China. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. <i>Breast</i> . 2018 Jun;39:53-62.
Wood 2017		Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. <i>ESMO Open</i> . 2017 Aug 22;2(3)
Yang 2020		Yang Q, Yu X, Zhang W. Health variations among breast-cancer patients from different disease states: evidence from China. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2020;20(1):1033. doi:10.1186/s12913-020-05872-5
Yousefi 2016		Yousefi M, Najafi S, Ghaffari S, Mahboub-Ahari A, Ghaderi H. Comparison of SF-6D and EQ-5D Scores in Patients With Breast Cancer. <i>Iran Red Crescent Med J</i> . 2016 Jan 20;18(5):e23556.
Zhou 2009		Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, Walker M, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2009;117(3):577–589.
Žigman 2020		Žigman T. Defining Health-Related Quality of Life in Localized and Advanced Stages of Breast Cancer – the First Step towards Hereditary Cancer Genetic Counseling. ACC. Published online 2020. doi:10.20471/acc.2020.59.02.02