



IGNORANTIA NOCET

Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 6 kwietnia 2016

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 6 kwietnia 2016 r. analiza wpływu na budżet została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie PLR.4600.2461.3.2015.DD z dnia 21 marca 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 10 lipca 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Wnioski końcowe
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
3. Populacja	16
3.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
3.1.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	24
3.1.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	32
3.2. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	33
3.2.1. Udziały w rynku	33
3.2.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną..	35
3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	36
4. Analiza kosztów.....	36
4.1. Koszty I linii leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy	39
4.1.1. Hormonoterapia - komparatory.....	39
4.1.2. Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem.....	42
4.2. Koszty II i kolejnych linii leczenia	47
4.2.1. Koszt terapii hormonalnej stosowanej po progresji choroby.....	47
4.2.2. Koszt chemioterapii stosowanej po progresji choroby.....	49

4.3. Koszt leczenia wspomagającego	50
4.4. Koszt podania leków	51
4.5. Koszt diagnostyki i monitorowania	54
4.6. Podsumowanie kosztów.....	56
4.7. Modelowanie kosztów	58
5. Podsumowanie danych wejściowych	65
6. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	66
6.1. Aktualne wydatki budżetowe	67
6.2. Prognozowane wydatki budżetowe	67
7. Analiza wrażliwości	73
8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	86
9. Aspekty etyczne i społeczne	86
10. Założenia i ograniczenia	88
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	90
12. Załączniki	92
12.1. Dane z KRN.....	92
12.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	94
12.3. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	95
12.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	97
12.5. Wyniki badania ankietowego.....	99
1.1.1. Ekspert nr 1	99
1.1.2. Ekspert nr 2.....	111
1.1.3. Ekspert nr 3.....	120
13. Spis tabel	129

14. Spis rysunków	132
15. Bibliografia.....	133

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CH	cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	chemioterapia
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptory estrogenowe
EVE	ang. <i>everolimus</i> – ewerolimus
EXE	ang. <i>exemestane</i> – eksemestan
FULV	fulwestrant
HER	ang. <i>human epidermal growth factor receptor</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2
HT	hormonoterapia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PUO	Polska Unia Onkologii
RDI	ang. <i>relative dose intensity</i> - względna intensywność dawki
█	█
SZP	Leczenie szpitalne
TAM	tamoksyfen
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Afinitor® (ewerolimus w dwóch prezentacjach: Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.) w skojarzeniu z eksemestaniem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2016 do grudnia 2018 roku (przy czym okres od stycznia do grudnia 2016 roku określano dalej jako I rok, okres od stycznia do grudnia 2017 roku jak II rok, natomiast okres od stycznia do grudnia 2018 roku jako III rok horyzontu czasowego).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych (danych od Zamawiającego).

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ewerolimus (EVE) nie jest refundowany

z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym w ramach terapii uzupełniającej stosowane są eksemestan (EXE), fulwestrant (FULV) oraz tamoksyfen (TAM). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ewerolimus stosowany w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi będzie finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w ramach programu lekowego.

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych w oparciu o ich przewidywany sposób postrzegania marki dla preparatu Afinitor® ([REDACTED]). Przyjęto ponadto, że udział w rynku poszczególnych komparatorów zmieni się proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

1. kosztów leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, 2. kosztów podania leków, 3. kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. kosztów leczenia wspomagającego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze

natomiast [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ewerolimusu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W przypadku [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Afinitor® w populacji docelowej [REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Afinitor® (ewerolimus) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Wzrost ten jest

spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że finansowanie ewerolimusu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszzowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Afinitor® (ewerolimus) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od 2016 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
-

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (eksemestan, fulwestrant oraz tamoksyfen).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*)*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata

od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 46].

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2018. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że skuteczność kliniczna ewerolimusu została potwierdzona w wielu badaniach – jest zatem lekiem o udowodnionej skuteczności [8]. Jest on obecnie finansowany w Polsce w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz raka nerkowokomórkowego, co oznacza, że jest on substancją znaną w praktyce klinicznej w Polsce. Uwzględniono horyzont czasowy dłuższy niż 2 lata, żeby pokazać stabilizację rynku.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) [52], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [52])
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [46].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz*

wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [36]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w terapii uzupełniającej w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 12.2).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[REDACTED]

[REDACTED]

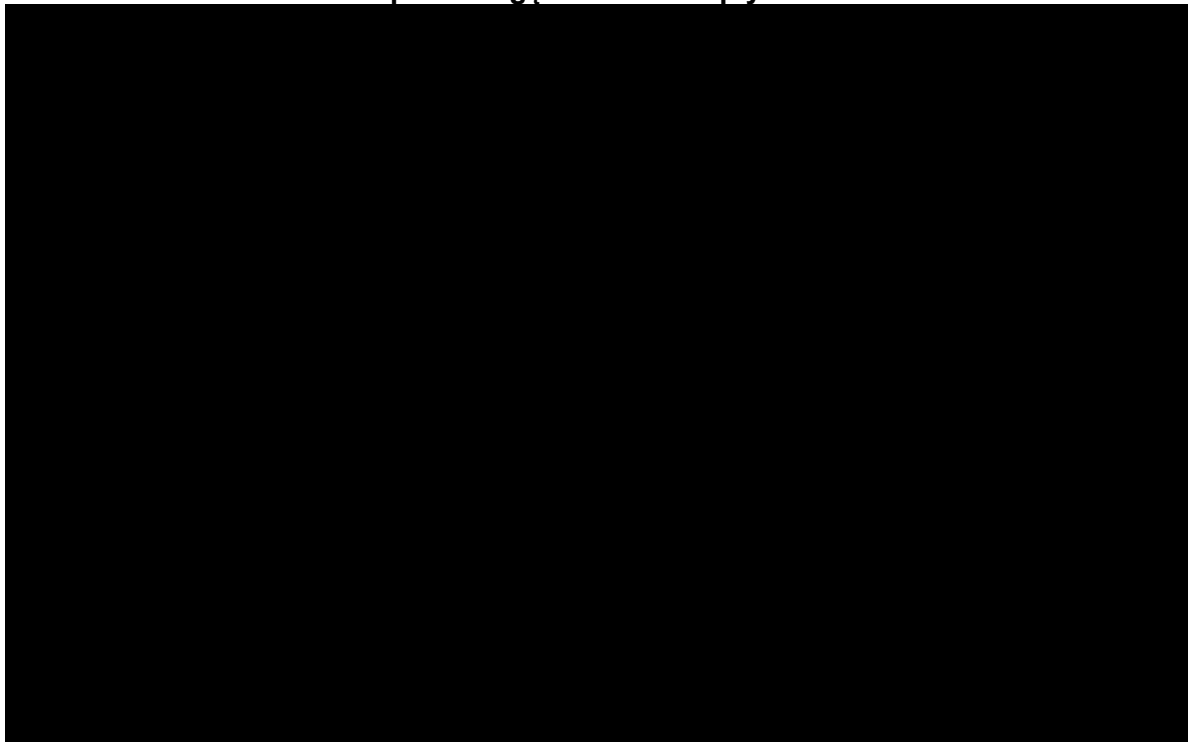
[REDACTED]



(minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

3. Populacja

3.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Afinitor® (ChPL Afinitor®)*, ewerolimus wskazany jest w leczeniu [8]:

- ⊗ zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy;
- ⊗ chorych na nowotwory neuroendokrynne trzustki, ewerolimus jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym,
- ⊗ chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [43], raportów AOTM [3, 42], danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [45] oraz danych epidemiologicznych (publikacji *Halfdanarson 2008* [27], *Wysocki 2010* [54], *Krzakowski 2007* [31], *Stelmach 2013* [50], *Krzyżak 2010* [32]).

W tabeli poniżej zestawiono zachorowalność na nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej, trzustki oraz sutka na podstawie danych z KRN (przedstawiono dane historyczne jak również prognozę liczby zachorowań w kolejnych latach 2013-2018 przy uwzględnieniu regresji liniowej).

Tabela 1.
Dane dotyczące liczby zachorowań z KRN

Zakres danych	Rok	C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	C25 Nowotwór złośliwy trzustki	C50 Nowotwór złośliwy sutka	SUMA
Dane historyczne	1999	3 520	3 077	10 903	17 500
	2000	3 624	3 203	11 853	18 680
	2001	3 572	3 113	12 118	18 803
	2002	3 638	3 084	12 132	18 854
	2003	3 807	3 374	11 733	18 914
	2004	3 651	3 166	12 049	18 866

Zakres danych	Rok	C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej	C25 Nowotwór złośliwy trzustki	C50 Nowotwór złośliwy sutka	SUMA
	2005	3 739	3 198	13 385	20 322
	2006	3 766	3 199	13 322	20 287
	2007	3 886	3 180	14 484	21 550
	2008	4 164	3 252	14 576	21 992
	2009	4 599	3 225	15 752	23 576
	2010	4 644	3 253	15 784	23 681
	2011	4 515	3 286	16 534	24 335
	2012	4 797	3 509	17 000	25 306
Prognoza	2013	4 741	3 358	17 158	25 257
	2014	4 841	3 376	17 621	25 837
	2015	4 940	3 394	18 083	26 418
	2016	5 040	3 412	18 546	26 998
	2017	5 139	3 430	19 009	27 578
	2018	5 239	3 448	19 472	28 159

Źródło: opracowanie własne

ZAAWANSOWANY RAK PIERSI Z EKSPRESJĄ RECEPTORÓW HORMONALNYCH

Produkt leczniczy Afinitor® jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Wielkość tej populacji wskazano w *Analizie weryfikacyjnej AOTMiT* [3]. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego liczba chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2, u których występuje progresja choroby podczas stosowania inhibitorów aromatazy, wynosi rocznie około 1 600.

Dodatkowo, przeprowadzono własne oszacowanie wykorzystując dane uwzględnione przy szacowaniu populacji docelowej w rozdziale 3.1.1. Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Parametry uwzględnione w szacowaniu populacji chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnej z ChPL Afinitor®

Uwzględnione dane	Odsetek chorych	Źródło
Odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER+)	76%	<i>Piekarski 2005 [38]</i>
Odsetek chorych wykazujących nadekspresję HER2	15%	<i>Rakha 2015 [41]</i>
Odsetek chorych po menopauzie	69%	Krajowy Rejestr Nowotworów [7]
Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych	74%	<i>Sharma 2013 [48]</i>
Odsetek chorych leczonych inhibitorami	52%	Wyniki badania ankietowego uzyskane od Zamawiającego [23])

Źródło: opracowanie własne

Populację szacowaną stanowią chore w stadium zaawansowanym raka piersi (jako zaawansowane stadium raka uznaje się nowotwór w stadium od IIIB do IV – rak miejscowo zaawansowany oraz uogólniony). Stopień zaawansowania raka piersi oszacowano w oparciu o publikację *Krzyżak 2010 [32]*, której celem było określenie stopnia zaawansowania raka piersi w chwili rozpoznania w latach 2001-2002 u kobiet w województwie podlaskim. Według danych zaprezentowanych w badaniu u kobiet w przedziale wiekowym 50-69 największy odsetek (52,3%) stanowił nowotwór w miejscowo zaawansowanym stadium, a nowotwór uogólniony stanowił 12,0%.

Uwzględniając wskazane powyżej dane oraz biorąc pod uwagę, iż zachorowalność w 2012 roku wynosiła 17 000 chorych oszacowano, iż populacja chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy wynosi około 1 868 chorych¹. Oszacowana liczba chorych jest zbliżona do liczby chorych wskazanych przez Konsultanta Krajowego.

¹ 17 000*69,01%*76,00%*85,00%*74,35%*51,56%*64,3%=1 523

NOWOTWORY NEUROENDOKRYNNE TRZUSTKI

Zgodnie z *ChPL Afinitor®*, w przypadku chorych na nowotwory neuroendokrynne trzustki, ewerolimus jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Liczba pacjentów ze wskazaniem *C25 Nowotwór złośliwy trzustki*, dorosłych tzn. w wieku co najmniej 20 lat, według KRN wyniosła 3 509 w roku 2012. Zgodnie z publikacją *Halfdanarson 2008* [27] częstość występowania nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów wynosi 2,2 na 1 000 000². Ponadto 60,2% pacjentów miało guzy lokalnie zaawansowane, a 20,7% przerzutowe. Można przyjąć, że populacja chorych na nieoperacyjnego lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki stanowi 80,9%³ wszystkich chorych na nowotwór neuroendokrynną trzustki.

Biorąc pod uwagę liczbę dorosłych mieszkańców Polski równą 30 599 924 (dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) – ludność powyżej 20 r.ż.) oraz częstość występowania nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, oszacowano liczbę zachorowań na nowotwór neuroendokrynną trzustki. Następnie, biorąc pod uwagę odsetek z chorobą w stadium zaawansowanym, oszacowano populację chorych na raka trzustki, którzy mogli być objęci leczeniem ewerolimusem w 2014 roku: 54 osoby. Warto zaznaczyć, że otrzymany wynik może być zawyżony, ponieważ nie brano pod uwagę czy przebieg choroby miał charakter postępujący.

RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik

² Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (1973-2000 r.) zapadalność kształtuje się na poziomie 1,8 kobiet/milion/rok i 2,6 mężczyźni/milion/rok [44].

³ 60,2%+20,7%=80,9%

wzrostu śródbłonna naczyniowego). Dane wejściowe tj. liczbę chorych ze wskazaniem *C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej* pobrano z KRN.

Oszacowanie populacji, w której ewerolimus może zostać zastosowany w raku nerkowokomórkowym oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, raportu *AOTM-OT-0384* [42], publikacji *Wysocki 2010* [54], *Krzakowski 2007* [31] oraz *Stelmach 2013* [50].

Należy zaznaczyć, iż ewerolimus wskazany jest u chorych, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF. „Technologia medyczna Afinitor (ewerolimus) jest wskazana do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF. Do leków anti-VEGF zaliczyć można: inhibitory kinaz tyrozynowych (spośród zarejestrowanych: sorafenib, sunitynib, pazopanib), przeciwciało monoklonalne anti-VEGF (bewacyzumab)” [42]. W oszacowaniu populacji, w której możliwe jest zastosowanie ewerolimusu, uwzględniono zatem również kryteria, które muszą być spełnione, aby móc zastosować terapię anti-VEGF.

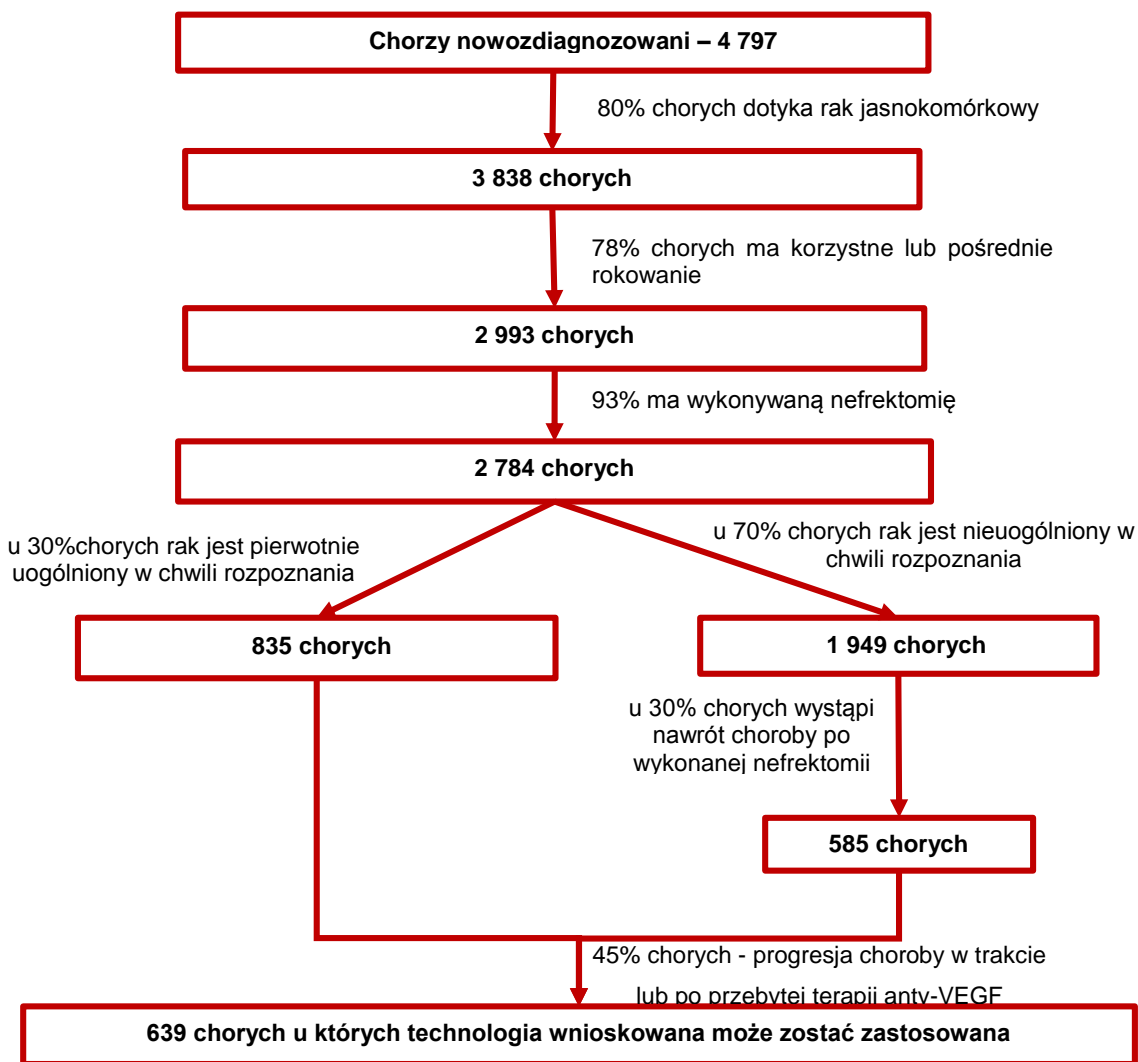
Liczebność chorych ze wskazaniem *C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej*, według KRN wynosiła 4 797 w 2012 roku. Podane wartości dotyczą zachorowań na nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem nowotworu miedniczki nerkowej, a więc populacji, której dotyczą te obliczenia. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniana była głównie farmakoterapia raka nerkowokomórkowego o histologii jasnokomórkowej lub o przeważającej komponente jasnokomórkowej ze względu na częstsze występowanie takiego typu raka w populacji chorych. Zatem obecnie prowadzone oszacowania liczby chorych powinny dotyczyć wyłącznie wspomnianego typu histologicznego RCC (ang. *renal cell carcinoma*, rak nerkowokomórkowy) [42]. Ten typ raka diagnozuje się u około 80% chorych (na podstawie raportu *AOTM-OT-0384* u około 65-75% chorych, na podstawie publikacji *Wysocki 2010* u około 80% chorych oraz na podstawie publikacji *Stelmach 2013* u około 80-90% chorych). Podawanie terapii anti-VEGF wskazane jest wśród chorych z korzystnym lub pośrednim rokowaniem. Zgodnie z raportem *AOTM-OT-0384* około 78% chorych ma korzystne lub pośrednie rokowanie. Uwzględniono ponadto, iż terapię anti-VEGF podaje się chorym po nefrektomii. Określono, że nefrektomia jest wykonywana średnio u 93% pacjentów z zaawansowanym i/lub rozsianym RCC [42]. Odnaleziono następujące doniesienia naukowe, w których określono odsetek chorych nowozdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym: *Wysocki 2010*, *Krzakowski 2007* oraz raport *AOTM-OT-0384* [54, 31,

42]. Na podstawie tych doniesień naukowych oceniono, że u ok. 30% chorych na raka nerkowokomórkowego w chwili rozpoznania występują cechy uogólnienia. Zauważyć również należy, że u około 30% chorych (z pozostałych 70%, u których rozpoznany nowotwór nie był uogólniony) dochodzi do uogólnienia po pierwotnym leczeniu chirurgicznym [54]. Zatem ok. 51%⁴ wszystkich chorych z jasnokomórkowym rakiem nerki spełnia rozważane kryterium. Chorzy spełniający powyższe kryteria kwalifikują się do leczenia sunitynibem w I linii/ leczenia sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem w I linii [42, 36]. Chorzy, u których wskazany do stosowania jest ewerolimus, to chorzy, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego). Zgodnie z raportem AOTM-OT-0384 u około 45% chorych progresja następuje w trakcie lub po leczeniu sunitynibem, pazopanibem lub sorafenibem. Biorąc pod uwagę wszystkie powyżej wskazane kryteria oszacowano, iż populacja chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w raku nerkowokomórkowym w roku 2012 wynosiła około 639 chorych. Schemat oszacowania wskazanej populacji chorych przedstawiono na poniższym rysunku.

⁴ $30\% + 70\% * 30\% = 51\%$

Rysunek 2.

Liczba chorych z rakiem nerkowokomórkowym, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana



Źródło: opracowanie własne

Podsumowanie powyższych oszacowań populacji chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Rozpoznanie	Liczba chorych	Źródło
Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych	1 600	Analiza weryfikacyjna AOTM [3]
Nowotwory neuroendokryne trzustki	54	Oszacowanie własne na podstawie publikacji <i>Halfdanarson 2008</i> [27] oraz danych GUS [45]
Rak nerkowokomórkowy	639	Krajowy Rejestr Nowotworów [7], raport AOTM-OT-0384 [42], <i>Wysocki 2010</i> [54], <i>Krzakowski 2007</i> [31] oraz <i>Stelmach 2013</i> [50]

Źródło: opracowanie własne

Oszacowania te mają jednak charakter wyłącznie informacyjny i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

3.1.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku to chore na raka piersi:

- ⊗ po menopauzie,
- ⊗ z ekspresją receptorów hormonalnych,
- ⊗ bez nadekspresji HER2/neu,
- ⊗ bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych,
- ⊗ bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego,
- ⊗ których stan sprawności wg klasyfikacji ECOG określono na ≤ 2 punkty,
- ⊗ po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej,

z uwzględnieniem kryteriów z projektu *Programu lekowego* wskazanych w rozdziale 12.3.

Jest zatem mniejsza niż populacja wskazana w *ChPL Afinitor®*. W oszacowaniu powyższej populacji, zgodnej z kryteriami projektu *Programu lekowego* wskazanymi w rozdziale 12.3, wykorzystano opinie ekspertów klinicznych (dane otrzymane od Krajowego Konsultanta oraz wyniki badania ankietowego otrzymanego od Zamawiającego [23]), dane dotyczące zachorowalności na raka piersi wśród kobiet (Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz publikacji *Krzyżak 2010* [32], *Piekarski 2005* [38], *Rakha 2015* [41], *Sharma 2013* [48], *ATAC 2008* [26]. Na podstawie danych z KRN dotyczących zachorowalności na raka piersi wśród kobiet (ICD-10, C50) od roku 1999 do roku 2012, przeprowadzono prognozę zachorowalności na lata 2013-2018. Biorąc pod uwagę silny wzrost zachorowalności na podstawie danych

historycznych, prognozę przeprowadzono z uwzględnieniem regresji liniowej (współczynnik dopasowania R^2 wyniósł 0,94⁵). Na poniższym wykresie przedstawiono dane historyczne dotyczące liczby nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet w Polsce oraz prognozę liczby zachorowań na lata 2013-2018.

⁵ Testowano również uwzględnienie regresji wykładniczej, logarytmicznej oraz potęgowej. Współczynniki dopasowania R^2 dla każdej z nich wynosiły około 0,94.

Rysunek 3.
Liczba nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet w Polsce (dane historyczne i prognoza)



Źródło: opracowanie własne

Przedstawione poniżej oszacowania zgodne są ze schematem przedstawionym na rysunku (Rysunek 4.).

Odsetek chorych po menopauzie oszacowano na podstawie danych KRN jako udział chorych powyżej 55 roku życia w ogólnej liczbie zachorowań w 2012 roku. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym menopauzę zdefiniowano jako wiek ≥ 55 roku życia i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub kobiety w wieku < 55 lat, u których minął rok od ostatniej miesiączki i u których stężenie estradiolu wynosi < 20 pg/ml lub u kobiet po obustronnym usunięciu jajników. W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy ograniczono populację docelową do chorych powyżej 55. roku życia. Zgodnie z danymi z KRN w 2012 roku takich kobiet było 11 732, tj. ok. 69% ogólnej liczby zachorowań [43]. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo alternatywną wartość odsetka chorych kobiet po menopauzie. Minimalny testowany odsetek chorych po menopauzie oszacowano biorąc pod uwagę zachorowalność kobiet po 60 roku życia wśród wszystkich nowych zachorowań kobiet na raka piersi w roku 2012 (około 54%).

Odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER+) przyjęto na podstawie publikacji *Piekarski 2005* [38]. Wśród kobiet po menopauzie odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) wynosi łącznie 76%.

Zgodnie z publikacją *Rakha 2015* [41] odsetek chorych wykazujących nadekspresję HER2 znajduje się w przedziale 13%-20% i wynosi przeciętnie 15%. W związku z powyższym w analizie uwzględniono, że odsetek chorych bez amplifikacji lub nadmiernej ekspresji HER2 (HER2-ujemny) wynosi odpowiednio 85%. W analizie wrażliwości przetestowano dodatkowo alternatywne wartości: w wariancie minimalnym przyjęto minimalną wartość wskazaną w publikacji *Rakha 2015* 13%, natomiast w wariancie maksymalnym wartość wskazaną w publikacji *Barron 2009* [4].

Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych przyjęto na podstawie publikacji *Sharma 2013* [48] i wynosi on 74,35%. W publikacji tej przedstawiono charakterystykę chorych na przerzutowego raka piersi wykazującego hormonozależność oraz nadekspresję HER2, po menopauzie w momencie rozpoczęcia I linii leczenia. Ograniczeniem wykorzystania tej publikacji jest fakt, że chore uczestniczące w badaniu wykazywały nadekspresję HER2. Nowotwór piersi tego rodzaju charakteryzuje się większą agresywnością

i inwazyjnością niż nowotwór o HER2-ujemnym. Przyjęcie tych danych jest zatem obciążone ryzykiem zaniżenia populacji docelowej. Z drugiej strony, w wyniku badania ankietowanego dostarczonego przez Zamawiającego [23] oszacowano, że odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych wynosi 67,73%, jest zatem niższy niż we wskazanym wcześniej źródle. Biorąc pod uwagę dane od Zamawiającego oraz dane z publikacji *Sharma 2013* w analizie uwzględniono wyższe wartości, co jest podejściem konserwatywnym. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości wskazanego odsetka. W wariancie minimalnym uwzględniono średnią wartość odsetka oszacowaną na podstawie danych z badania ankietowego dostarczonego przez Zamawiającego 67,73%, natomiast w wariancie maksymalnym wartość maksymalną wskazaną przez ekspertów 80%.

Odsetek chorych ze stanem sprawności wg klasyfikacji ECOG ≤ 2 w populacji chorych na raka piersi bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych przyjęto także na podstawie publikacji *Sharma 2013* i wyniósł 97,67%. Związane z tym ograniczenia opisano w akapicie powyżej. W analizie wrażliwości przetestowano średnią wartość odsetka oszacowaną na podstawie danych z badania ankietowego dostarczonego przez Zamawiającego, tj. 51,82%.

Odsetek chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego dostarczonego przez Zamawiającego i wyniósł on 91,36%. Potwierdzeniem przyjętego w analizie podstawowej odsetka chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego może być odnaleziona publikacja *Niwińska 2009* [35]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyżej wskazanej publikacji, jawne przerzuty do mózgu w przebiegu raka piersi stwierdza się u 6-16% chorych. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości wskazanego odsetka: w wariancie minimalnym uwzględniono minimalną wartość wskazaną przez ekspertów w badaniu ankietowym dostarczonym przez Zamawiającego (85%), natomiast w wariancie maksymalnym, wartość maksymalną wskazaną przez ekspertów (97,50%).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Afinitor® zalecany jest po leczeniu inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej. Aby oszacować odsetek chorych, u których występuje progresja w trakcie terapii uzupełniającej inhibitorami aromatazy lub w czasie do 12 miesięcy po jej zakończeniu uwzględniono następujące parametry: odsetek chorych, u których

w momencie rozpoznania występował nowotwór zlokalizowany miejscowo⁶, odsetek chorych na raka hormonozależnego, leczonych inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej oraz odsetek chorych, u których występują przerzuty odległe w trakcie terapii uzupełniającej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Krzyżak 2010* [32], której celem było określenie stopnia zaawansowania raka piersi w chwili rozpoznania w latach 2001-2002 u kobiet w województwie podlaskim, ok. 12,6% chorych rozpoznawanych jest w stadium uogólnionym. Według danych zaprezentowanych w badaniu ok. 12,6% chorych rozpoznawanych jest w stadium uogólnionym. Biorąc pod uwagę, iż populację docelową stanowią kobiety, u których wcześniej zastosowano okołoperacyjną terapię uzupełniającą, uznano, że u chorych w momencie rozpoznania nie mógł być stwierdzony nowotwór w stadium uogólnionym (chore nieoperacyjne). W związku z powyższym przyjęto, iż odsetek chorych z rozpoznaniem raka piersi w stadium innym niż uogólniony wynosi 87,41%.

Według Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej spośród wszystkich kobiet z dodatnim stanem receptorów hormonalnych w ramach leczenia adjuwantowego hormonoterapię otrzymują praktycznie wszystkie chore z czego ok. 70% stosuje tamoksifen, a reszta, tj. ok. 30% inhibitory aromatazy. Niniejszą opinię otrzymano od Krajowego Konsultanta drogą poczty elektronicznej.

Odsetek chorych z nawrotami oszacowano na podstawie publikacji *ATAC 2008* [26]. W badaniu tym przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla punktu końcowego czas do nawrotu choroby (nie uwzględniający śmierci). Wykorzystując dane dotyczące liczby chorych w zestawie ryzyka oszacowano odsetki chorych, u których występuje nawrót w kolejnych latach terapii adjuwantowej. Oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (*PUO 2013* [29]), leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi cechami są wydłużenie i poprawa jakości życia [29]. W leczeniu stosowana jest zarówno chemioterapia jak i hormonoterapia. W analizie wrażliwości przetestowano również sytuację, gdy w szacowaniu populacji docelowej uwzględniano wszystkich chorych nowozdiagnozowanych niezależnie od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy.

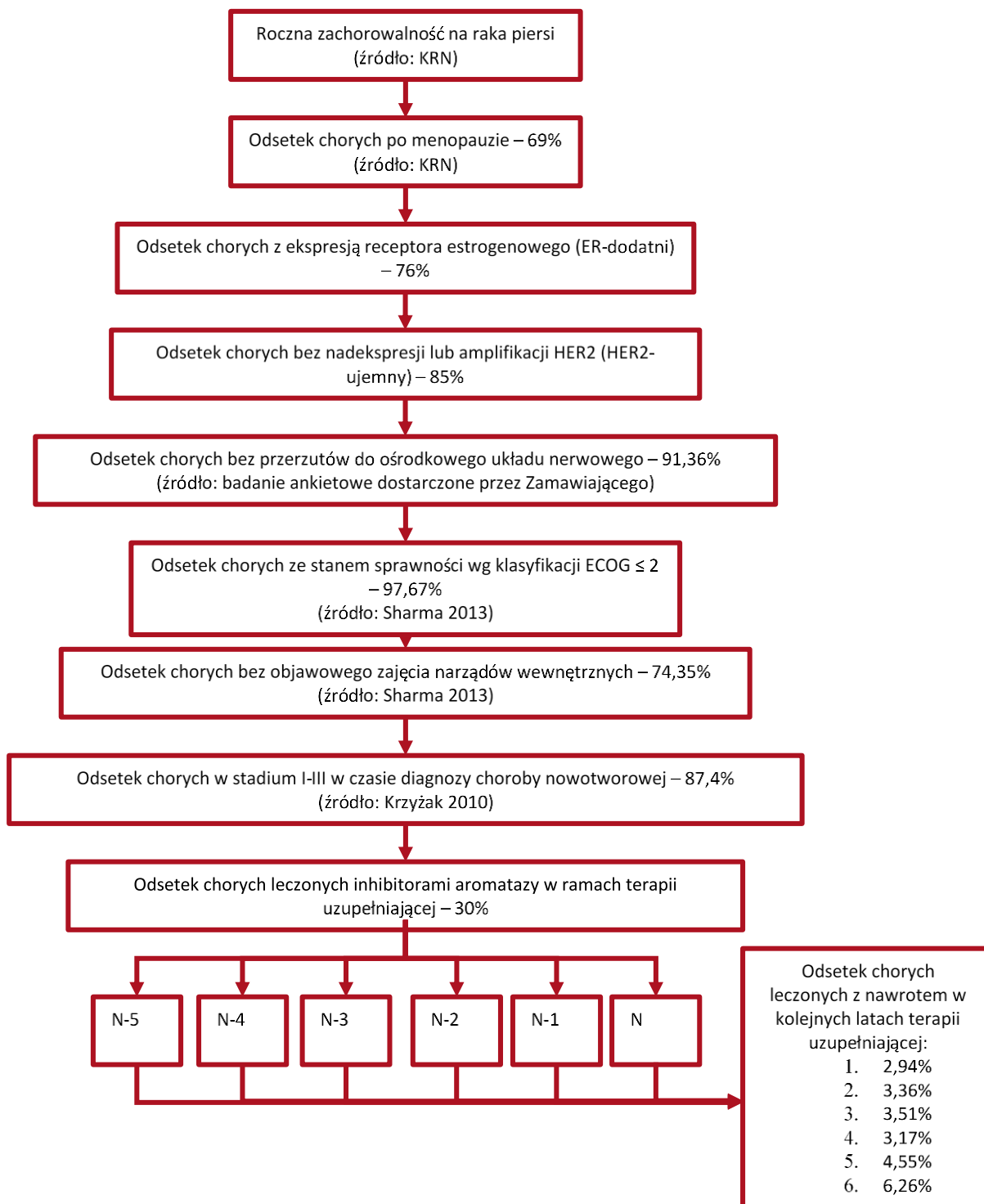
Tabela 4.
Odsetek chorych z nawrotem w trakcie terapii uzupełniającej

Czas (lata) od rozpoczęcia terapii uzupełniającej	Liczba chorych w zestawie ryzyka	Odsetek chorych bez nawrotu	Odsetek chorych z nawrotem w każdym z lat
0	2618	1,00	0,00%
1	2541	0,97	2,94%
2	2453	0,94	3,36%
3	2361	0,90	3,51%
4	2278	0,87	3,17%
5	2159	0,82	4,55%
6	1995	0,76	6,26%
7	1801	0,69	7,41%
8	1492	0,57	11,80%

Źródło: opracowanie własne na podstawie ATAC 2008 [26]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Symletrol*® (letrozol) [11] terapię uzupełniającą należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Ansyrn*® (anastrozol) [9] okres leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi powinien trwać 5 lat. W związku z powyższym, liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do *Programu lekowego* oszacowano biorąc pod uwagę zachorowalność na raka piersi z 6 lat poprzedzających rok, na który wykonywana jest prognoza (5 lat trwania terapii oraz 12 miesięcy po zakończeniu terapii zgodnie z zapisem projektu *Programu lekowego*). Wielkość populacji docelowej w danym roku wyznacza suma iloczynów zachorowalności z 6 lat poprzedzających rok, na który wyznaczana jest prognoza, odpowiadających im odsetków chorych z nawrotami w każdym z lat (patrz Tabela 4) oraz wszystkich pozostałych parametrów wskazanych w niniejszym rozdziale. Schemat oszacowania populacji docelowej przedstawiono na diagramie poniżej:

Rysunek 4.
Schemat oszacowania populacji docelowej



Źródło: opracowanie własne

Wariant minimalny i maksymalny oszacowano uwzględniając odchylenie standardowe danych KRN dotyczących zachorowalności na raka piersi. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego* w latach 2015-2018.

Tabela 5.
Oszacowanie populacji docelowej

	2015	2016	2017	2018
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Zródło: opracowanie własne

3.1.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie produkt Afinitor® jest stosowany w ramach programów lekowych *B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)* oraz *B.53 Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)*. Liczbę pacjentów leczonych w 2014 w ramach tych programów obliczono na podstawie danych refundacyjnych oraz informacji zawartych w *ChPL Afinitor®*.

Mediana czasu trwania zaślepienia leczenia w badaniu RADIANT-3, dotyczącym zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wyniosła 37,3 tygodni [8]. Mediana czasu trwania leczenia zaślepienia w badaniu RECORD-1, dotyczącym zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wyniosła 141 dni [8]. Średni ważony czas trwania kuracji (167 dni) obliczono na podstawie przytoczonych danych oraz obliczonych wcześniej liczebności populacji, u których technologia wnioskowana może być stosowana.

Zgodnie z *ChPL Afinitor®* przyjęto zalecaną dobową dawkę równą 10 mg. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz czasu trwania terapii wyznaczono średnią roczną dawkę EVE na jednego chorego (1 669,8 miligramów). Na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do grudnia 2015 roku oszacowano roczną liczbę zrefundowanych miligramów leku EVE, która wynosi 743 964,43 mg. Na podstawie średniej rocznej dawki EVE na jednego chorego oraz rocznej liczby zrefundowanych miligramów leku EVE oszacowano wielkość populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana. Wynosi ona około 446 chorych w roku 2014. Przedstawiony wynik może być zaniżony, ze względu na konieczność redukcji dawki w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Oszacowania te

mają jednak charakter wyłącznie informacyjny i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Lek Afinitor® nie jest refundowany w leczeniu raka piersi. Jego stosowanie przez chorych w populacji wnioskowanej mogłoby być możliwe w ramach chemioterapii niestandardowej, jednak zgodnie z *Ustawą o refundacji* [53] świadczenia chemioterapii niestandardowej mogą być realizowane tylko do 31 grudnia 2014 roku. W celu umożliwienia kontynuowania leczenia chorych stosujących chemioterapię niestandardową przed rokiem 2015 wydano *Zarządzenie NFZ 85/2014/DGL* z dnia 16 grudnia 2014 roku [62]. Biorąc pod uwagę, że horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmuje lata 2016-2018, jest mało prawdopodobne aby chorzy stosowali w tym czasie Afinitor®. Należy podkreślić, że jednorazowa decyzja na podanie leku w ramach chemioterapii niestandardowej wydawana jest na 3 miesiące. W związku z powyższym uznano, że Afinitor® nie jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu.

3.2. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach:

- ⊕ kwalifikacji,
- ⊕ wykluczenia pacjentek

z nowego *Programu lekowego*.

Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych do leczenia w nowym *Programie lekowym*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (12.3.).

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria włączenia i wykluczenia chorych z nowego *Programu lekowego*, na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej.

3.2.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicyistów na pytanie „*Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej*

(uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji”. Odpowiedzi uwzględnione w niniejszej analizie wskazano w tabeli poniżej (uwzględniono średnie wartości z odpowiedzi ekspertów).

W analizie wrażliwości testowano również minimalny i maksymalny udział EVE wskazany przez ekspertów w I, II oraz III roku refundacji.

Tabela 6.
Oszacowanie udziałów w rynku ewerolimusu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████

Źródło: opracowanie własne

W przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej przyjęto, że udziały rynku komparatorów zmieniają się proporcjonalnie do sytuacji istniejącej. Szczegółowe dane dotyczące udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym, zebrane w oparciu o opinie ekspertów, zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Udziały w rynku technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia medyczna	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████	████	████	████
EXE	31%	31%	31%	████	████	████
FULV	31%	31%	31%	████	████	████
TAM	38%	38%	38%	████	████	████

Źródło: opracowanie własne

3.2.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 3.2.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 3.1.1.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w analizowanym wskazaniu.

Tabela 8.
Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w analizowanym wskazaniu

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
██████████	█	█	█	████	████	████
████████████████	█	█	█	████	████	████
████████████████	█	█	█	████	████	████

Źródło: opracowanie własne

Wielkość populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną, przy założeniu, że minister do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano biorąc pod uwagę wskazaną w powyżej tabeli populację chorych (Tabela 8) oraz populację chorych, w której obecnie stosowana jest wnioskowana technologia [REDACTED]

3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

Populacja ta jest tożsama z populacją, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, wskazaną w rozdziale 3.1.2

4. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [30]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leczenia w I linii po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, w tym:
 - ⊗ koszty leków: ewerolimus, eksemestan, tamoksyfen i fulwestrant
 - ⊗ koszty podania leków,
 - ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- ⊗ koszty leczenia w II oraz kolejnych liniach leczenia, w tym:
 - ⊗ koszty leków:
 - ⊗ koszty kontynuowania terapii hormonalnej,
 - ⊗ koszty chemioterapii,
 - ⊗ koszty podania leków,
 - ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

- ⊗ koszty leczenia wspomagającego.

Nie uwzględniono kosztów leczenia terminalnej choroby ze względu na to, iż analiza wpływu na budżet nie jest przeprowadzana, tak jak jest to w przypadku analizy ekonomicznej, w dożywotnym horyzoncie czasowym, wobec czego nie stanowią one kosztów różniących oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 9.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 9.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem

Źródło: opracowanie własne

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [28]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo do trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00
AOS	Świadczenie w zakresie onkologii	02.1240.001.02	10,06

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o umowach* [28]

W analizie przyjęto, iż koszty leczenia pierwszej linii występują do czasu progresji choroby. Następnie chory leczony jest kolejnymi liniami leczenia. W analizie podstawowej nie uwzględniono śmiertelności ze względu na przyjęcie trzyletniego horyzontu czasowego. Uwzględnienie śmiertelności wiązałoby się z ograniczeniami dotyczącymi modelowania przeżycia całkowitego dla TAM oraz FULV – nie odnaleziono bowiem badań klinicznych porównujących (bezpośrednio lub pośrednio) te komparatory z EVE+EXE we wnioskowanej populacji docelowej [25]. W analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie przeżycia całkowitego (dla EVE+EXE oraz EXE przyjęto na podstawie *Analizy ekonomicznej*, dla FULV i TAM przyjęto przeżycie całkowite i PFS jak dla komparatora EXE). W ramieniu EVE+EXE oraz EXE uwzględniono modelowanie PFS przedstawione w ramach *Analizy ekonomicznej*, natomiast dla TAM oraz FULV ze względu na brak odpowiednich badań modelowano PFS przy pomocy rozkładu wykładniczego⁷ stosując wzór:

$$PFS(t) = e^{-\lambda * t},$$

gdzie λ oszacowano na podstawie poniższego wzoru:

$$\lambda = \frac{\ln(2)}{\text{Mediana PFS}}.$$

Uwzględnione mediany⁸ dla poszczególnych substancji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Mediany uwzględnione w modelu dla FULV i TAM

Substancja	PFS (miesiące)	Źródło
FULV	5,4	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL) [13]
TAM	5,2	Paridaens 2000 [37]

Źródło: Opracowanie własne

⁷ Wykorzystano rozkład wykładniczy, ponieważ jest to jedyny rozkład, który zawiera stały hazard w czasie, w związku z czym odtworzenie krzywej przeżycia bez progresji choroby możliwe jest w przypadku dostępności jedynie mediany przeżycia (co ma miejsce w niniejszym przypadku). Jest to ograniczeniem analizy ale jednocześnie stanowi to jedyną możliwość uwzględnienia w modelowaniu długości przeżycia chorych bez progresji leczonych rozpatrywanymi technologiami medycznymi.

⁸ Nie odnaleziono badań, gdzie podano mediany PFS dla TAM i FULV w populacji docelowej. Wykorzystano wobec tego dostępne dane.

W analizie wrażliwości przetestowano również sytuację, gdy modelowany PFS dla TAM oraz FULV jest taki jak dla EXE (uwzględniono taką sytuację ze względu na zbliżone mediany PFS dla tych substancji).

W niniejszej analizie, w modelowaniu kosztów, w przyjętym horyzoncie czasowym uwzględniono, tak jak w *Analizie ekonomicznej* cykl długości jednego miesiąca.

4.1. Koszty I linii leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy

4.1.1. Hormonoterapia - komparatory

EKSEMESTAN

Eksemestan jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [36]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Ceny eksemestanu uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać, dawka leku	Grupa limitowa	UCZ (PLN)	CH (PLN)	CD (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Etadron, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl.	132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy	64,80	68,04	79,19	66,87
Glandex, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl.		83,83	88,02	99,17	66,87
Symex, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl.		63,72	66,91	78,06	66,87

Źródło: opracowanie własne

FULWESTRANT

Fulwestrant jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki stosowane w chemioterapii i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie

[36]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Ceny fulwestrantu uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać, dawka leku	Grupa limitowa	UCZ (PLN)	CH (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 835,00	2 835,00

Źródło: opracowanie własne

TAMOKSYFEN

Tamoksyfen jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki stosowane w chemioterapii oraz leki dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [36]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Ceny tamoksyfenu uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać, dawka leku	Grupa limitowa	UCZ (PLN)	CH (PLN)	CD (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Lista C					
Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	1036.0, Tamoxifenum	15,24	16	n.d.	16
Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg		10	10,5	n.d.	10,5
Lista A1					
Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	15,24	16	19,58	14,03
Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 0,02 g		9,83	10,32	13,91	13,91
Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg		10	10,5	14,09	14,03
Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg		9,94	10,44	14,03	14,03

Źródło: opracowanie własne

Koszt za miligram powyżej wymienionych substancji wyznaczono w *Analizie ekonomicznej* [30] na podstawie udziałów w rynku odpowiadających liczbie zrefundowanych miligramów

substancji. W tabeli poniżej przedstawiono koszt płatnika publicznego oraz koszt w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na miligram.

Tabela 15.
Koszt za miligram leków stosowanych w hormonoterapii (PLN)

Substancja czynna	Średni koszt za miligram NFZ	Średni koszt za miligram w perspektywie wspólnej
Eksemestan	0,09	0,11
Fulwestrant	5,67	5,67
Tamoksyfen	0,02	0,02

Źródło: opracowanie własne

Dawkowanie leków stosowanych w hormonoterapii jest zaczerpnięte z wytycznych *PUO 2013* [29]. Jest ono zgodne z charakterystykami odpowiednich produktów leczniczych [10, 13, 16].

Tabela 16.
Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach hormonoterapii

Substancja czynna	Droga podania, długość pojedynczego cyklu	Dawkowanie	Źródło
Eksemestan	codziennie (doustnie)	25 mg	<i>PUO 2013</i> [29]
Fulwestrant	w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni domięśniowo	500 mg	<i>PUO 2013</i> [29]
Tamoksyfen	codziennie (doustnie)	20 mg	<i>PUO 2013</i> [29]

Źródło: opracowanie własne

Miesięczny koszt leczenia EXE i TAM został wyznaczony w *Analizie ekonomicznej* [30]. Koszt FULV w pierwszym miesiącu terapii wyznaczono uwzględniając dawkę 1500 mg, natomiast w kolejnych miesiącach – dawkę 500 mg. W tabeli poniżej przedstawiono koszty leków wchodzących w skład schematu oraz koszt całkowity uwzględniający koszty podania opisane w rozdziale 4.3 oraz koszty monitorowania i diagnostyki opisane w rozdziale 4.5.

Tabela 17.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt miesięczny	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
Koszty leków		

Substancja	Koszt miesięczny	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
EXE	67,85	81,58
TAM	14,22	14,68
FULV – 1. miesiąc	9 245,39	9 245,39
FULV – kolejne miesiące	3 081,80	3 081,80
Koszt całkowity		
EXE	178,12	191,85
TAM	124,49	124,95
FULV – 1. miesiąc	9 468,72	9 468,72
FULV – kolejne miesiące	3 305,13	3 305,13

Zródło: opracowanie własne

4.1.2. Ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem

Produkt leczniczy Afinitor® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 3 sierpnia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Afinitor® dostępny jest w postaci tabletek w dawce 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg (opakowania 30 oraz 90 tabletek) [8]. Prezentacje dostępne we wniosku to Afinitor® tabletki 5 mg, 30 tabl. oraz Afinitor® tabletki 10 mg, 30 tabl.

Obecnie lek Afinitor® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania ewerolimusu w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 12.2. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [52].

Urzędową cenę zbytu ewerolimusu przyjęto na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [36]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania (biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej) [52]. Cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. Podstawę limitu zgodnie

z Obwieszczeniem MZ w sprawie leków refundowanych [36] stanowi opakowanie Afinitor® 5 mg.

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18.
Cena leku Afinitor® (ewerolimus) [Redacted]

Prezentacja	Kod EAN	Zawartość opakowania (mg)	CZN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Tabela 19.

Cena leku Afinitor® (ewerolimus)

Prezentacja	Kod EAN	Zawartość opakowania (mg)	CZN	UCZ	CH	Koszt NFZ

Źródło: opracowanie własne

Do dalszych obliczeń wykorzystano koszt ewerolimusu na miligram substancji.

Wykorzystanie danych pochodzących z innej populacji onkologicznej uznano za akceptowalne biorąc pod uwagę, że zalecana dawka i zasady dostosowania dawkowania ewerolimusu, określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Afinitor®*), są wspólne dla wszystkich zarejestrowanych wskazań leku. Przeciętny koszt ewerolimusu

Tabela 20.

Koszt za miligram ewerolimusu (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

Źródło: opracowanie własne

Według *Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®* [8] (dalej *Chpl Afinitor®*), zalecana dawka ewerolimusu dla pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów

hormonalnych, bez ekspresji HER2, wynosi 10 mg, podawana jednorazowo raz na dobę. Ewerolimus należy przyjmować w skojarzeniu z eksemestanem, którego zalecana dawka dobową wynosi 25 mg (1 tabletkę). W przypadku wystąpienia poważnych lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmniejszenia dawki do 5 mg na dobę lub zaprzestania podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor®, a następnie rozpoczęcie podawania leku od dawki 5 mg. Przedstawiony schemat stosowania terapii skojarzonej jest zgodny z dawkowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w badaniu *BOLERO-2*, stanowiącym źródło danych dotyczących skuteczności leku Afinitor® w niniejszej analizie, jak również zgodny z projektem *Programu lekowego*.

W celu bardziej realistycznej kalkulacji wydatków płatnika, schemat dawkowania podany w *Chpl Afinitor®* skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane dotyczące względnej intensywności dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) ewerolimusu i eksemestanu raportowane w badaniu *BOLERO-2*. Względna intensywność dawki jest miarą wyrażającą (w wartościach procentowych) rzeczywiste zużycie leku w stosunku do teoretycznego zużycia według dawek planowanych, z uwzględnieniem zarówno redukcji dawek zleconych leków, jak i przerw w stosowaniu leku.

Skorygowanie kosztów leków w modelu poprzez wskaźnik RDI jest dodatkowo uzasadnione faktem, że wyniki zdrowotne w badaniu klinicznym były oceniane w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), obejmującej także chorych, które nie otrzymały pełnego zaplanowanego leczenia.

Względną intensywność dawki w badaniu *BOLERO-2* definiowano jako iloraz rzeczywistej intensywności dawki (DI) oraz planowanej intensywności dawki (PDI), gdzie:

- ⊕ rzeczywistą intensywność dawki (DI), stanowiącą średnią dawkę podaną chorej w okresie ekspozycji na leczenie w przeliczeniu na jednostkę czasu, obliczano jako iloraz całkowitej (skumulowanej) dawki podanej pacjentce w badaniu i czasu ekspozycji na leczenie, przy czym czas ekspozycji mierzono jako przedział czasowy od pierwszego podania leku w badaniu do podania ostatniej dawki leku (włączając okresy przerw w stosowaniu leku z dowolnej przy-czynny);

- ⊗ planowana intensywność dawki (PDI) oznacza dawkę zaplanowaną zgodnie z protokołem, wyrażoną w tej samej jednostce substancji czynnej i w przeliczeniu na tę samą jednostkę czasu co DI.

W analizie wykorzystano oszacowanie średnich wartości RDI, tj. 0,76 dla everolimusu, 0,98 dla eksemestanu stosowanego w terapii skojarzonej z everolimusem oraz 1,00 dla eksemestanu w monoterapii przedstawione w posterze konferencyjnym *Rugo* 2012 [47]. Biorąc pod uwagę, że celem analizy ekonomicznej jest kalkulacja średnich kosztów w populacji, wartości średnie stanowią bardziej odpowiednią miarę od mediany w rozważanym przypadku. W analizie wrażliwości przetestowano również wartość RDI równą 1 dla everolimusu oraz eksemestanu stosowanego w skojarzeniu z everolimusem.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie dawkowanie EVE i EXE stosowanych w skojarzeniu:

Tabela 21.
Dawkowanie schematu EVE+EXE

Okres	Dawka EVE (mg)	Dawka EXE w skojarzeniu z EVE (mg)
Zalecana dawka dobową	10,00	25,00
RDI	0,76	0,98
Rzeczywista dawka dobową	7,60	24,50
Dawka w cyklu (miesiąc)	231,33	745,72

Źródło: opracowanie własne

Miesięczny koszt schematu EVE+EXE został wyznaczony w *Analizie ekonomicznej* [30]. W tabeli poniżej przedstawiono koszty leków wchodzących w skład schematu oraz koszt całkowity uwzględniający koszty podania opisane w rozdziale 4.3 oraz koszty monitorowania i diagnostyki opisane w rozdziale 4.5.

Tabela 22.
Koszt EVE+EXE w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
Koszty leków		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

Substancja	Koszt w cyklu	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED], wielokrotność tego kosztu, odpowiadająca liczbie miesięcy leczenia EVE jest zwracana za każdą chorą, u której wystąpiła progresja choroby w czasie pierwszych 6 miesięcy.
Źródło: opracowanie własne

4.2. Koszty II i kolejnych linii leczenia

Wycenę kosztów leczenia po progresji choroby oparto na podstawie opinii ekspertów klinicznych dotyczących technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji. Wybór terapii w drugiej linii leczenia zależy od odpowiedzi na leczenie w I linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi *ESMO 2014* [22] uwzględniono, że progresja choroby w ciągu pierwszych 6 miesięcy I linii leczenia oznacza pierwotną hormonooporność u chorej, natomiast progresja choroby po 6 miesiącach oznacza wtórną hormonooporność. W związku z tym przyjęto, że koszty w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w dwóch wariantach: w przypadku gdy progresja choroby wystąpiła w trakcie pierwszych 6 miesięcy (PROG < 6) oraz po 6 miesiącach (PROG > 6) pierwszej linii.

4.2.1. Koszt terapii hormonalnej stosowanej po progresji choroby

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy poproszono ekspertów klinicznych o wskazanie technologii medycznych wraz z odsetkami stosujących je chorych w ramach hormonoterapii kontynuowanej po progresji choroby, tj. w II linii leczenia w analizowanej populacji. Średnie udziały wskazanych technologii medycznych, obliczone na podstawie odpowiedzi udzielonych przez klinicystów zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii

Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6
Tamoksyfen	10,00%	8,33%

Technologia medyczna	PROG < 6	PROG > 6
Fulwestrant	63,33%	60,00%
Eksemestan	26,67%	30,00%
Octan megestrolu	0,00%	1,67%

Źródło: opracowanie własne

Należy jednak zauważyć, że leki stosowane w II linii będą zależę od leków stosowanych w I linii, np. chora, która stosowała przed progresją eksemestan najprawdopodobniej po progresji będzie stosować inny lek. W związku z tym dla każdej technologii medycznej opisanej w rozdziale 4.1 wyznaczono inny koszt leczenia po progresji.

Tabela 24.

Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii w zależności od leków stosowanych w I linii leczenia

I linia leczenia	II linia leczenia	PROG < 6	PROG > 6
Eksemestan lub ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem	Tamoksyfen	14%	12%
	Fulwestrant	86%	86%
	Eksemestan	0%	0%
	Octan megestrolu	0%	2%
Tamoksyfen	Tamoksyfen	0%	0%
	Fulwestrant	70%	65%
	Eksemestan	30%	33%
	Octan megestrolu	0%	2%
Fulwestrant	Tamoksyfen	27%	21%
	Fulwestrant	0%	0%
	Eksemestan	73%	75%
	Octan megestrolu	0%	4%

Źródło: opracowanie własne

Dawkowanie oraz koszty poszczególnych substancji uwzględniono na podstawie *Analizy ekonomicznej*. W przypadku fulwestrantu chora w pierwszym miesiącu leczenia otrzymuje 3 razy większą dawkę niż w kolejnych miesiącach. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono średnią dawkę fulwestrantu w przeliczeniu na miesiąc terapii, wynikającą ze

średniej długości terapii wskazanej przez ekspertów⁹. W tabeli poniżej przedstawiono koszt miesiąca hormonoterapii w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, uwzględniający koszty podania opisane w rozdziale 4.3 oraz koszty monitorowania i diagnostyki opisane w rozdziale 4.5.

Tabela 25.
Koszt II i kolejnych linii hormonoterapii

Leczenie w I linii	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TAM	3332,81	3021,19	3336,88	3025,74
FULV	163,49	167,01	173,61	177,54

Źródło: opracowanie własne

W analizie przyjęto, że miesięczny koszt w kolejnych liniach terapii hormonalnej się nie zmieni.

4.2.2. Koszt chemioterapii stosowanej po progresji choroby

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy poproszono ekspertów klinicznych o wskazanie technologii medycznych wraz z odsetkami stosujących je chorych w ramach chemioterapii po progresji choroby, tj. w II linii leczenia w analizowanej populacji. Ekspersi kliniczni wskazali następujące substancje czynne: doksorubicyna, epirubicyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, winorelbina (postać doustna), pochodne platyny i gemcytabina. Substancje te stosowane są w monoterapii. Ekspersi także wskazali niektóre schematy wielolekowe takie jak: NF¹⁰, VRB+kapecytabina¹¹ oraz DXL+CTX¹².

Miesięczny koszt chemioterapii został wyznaczony w *Analizie ekonomicznej* [30], przy uwzględnieniu odpowiedzi ekspertów klinicznych. W związku z tym, że chore, mogą stosować

⁹ Ekspersi wskazali, że w przypadku zajścia okoliczności opisanych w przypadku PROG < 6, średni czas leczenia fulwestranem wynosi 5,7 miesiąca, natomiast w przypadku PROG > 6 średni czas leczenia wynosi 7 miesięcy. Przeciętną dawkę na miesiąc wyznaczono jako iloraz całkowitej dawki leku przyjętej w trakcie terapii i długości leczenia.

¹⁰ Winorelbina 25 mg/m² + fluorouracyl 500 mg/m²

¹¹ Winorelbina 60 mg/m² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m²

¹² Docetaxel 75 mg/m²+ CTX 800 mg/m²

wiele linii chemioterapii, w analizie przyjęto, że udziały technologii medycznych w kolejnych liniach nie ulegną zmianie. W tabeli poniżej przedstawiono koszt całkowity chemioterapii, uwzględniający koszty podania opisane w rozdziale 4.3 oraz koszty monitorowania i diagnostyki opisane w rozdziale 4.5.

Tabela 26.
Miesięczny koszt chemioterapii w II linii i kolejnych liniach leczenia

Koszt NFZ (PLN)		Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	
PROG < 6	PROG > 6	PROG < 6	PROG > 6
1 554,08	1 508,21	1 554,08	1 508,21

Zródło: opracowanie własne

4.3. Koszt leczenia wspomagającego

Wśród chorych w podeszłym wieku często dochodzi do spadku gęstości mineralnej kości. Leczenie antyresorpcyjne jest konieczne dla utrzymania prawidłowego stanu kości u chorych na raka, szczególnie otrzymujących leki takie jak inhibitory aromatazy [6]. Zgodnie z wytycznymi *PUO 2013* [29] stosowanie bisfosfonianów u chorych z przerzutami do kości zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań. O ile to możliwe zalecane jest łączenie podawania bisfosfonianów z leczeniem przyczynowym. Rozważenie podania bisfosfonianów nowo zdiagnozowanym chorym z przerzutami do kości zalecane jest także w wytycznych *NICE 2014* [33]. Zgodnie z wytycznymi *NICE 2014* zaleca się także podanie pojedynczej dawki promieniowania 8Gy w celu leczenia bólu i przerzutów do kości. Kosztu tego nie uwzględniano w ramach leczenia wspomagającego ponieważ jest to koszt jednorazowy i występuje w obu ramionach modelu.

Koszt leczenia wspomagającego wyznaczono w *Analizie ekonomicznej* [30], uwzględniając koszt bisfosfonianów. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne bisfosfoniany (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i kwas kłodronowy) oparto na odpowiedziach ekspertów klinicyстів. Koszt leczenia wspomagającego przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 27.
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego

Technologia medyczna	Odsetek chorych stosujących daną technologię*	Koszt NFZ na cykl w modelu (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej na cykl w modelu (PLN)
Kwas zoledronowy	50%	123,88	130,74
Kwas pamidronowy	27%	396,22	413,40
Kwas kłodronowy	11%	364,47	368,16
Razem	87%	206,48	214,88

*odsetki nie muszą sumować się do 100%

Źródło: opracowanie własne

Należy zwrócić uwagę, że eksperci wskazali także inne terapie w ramach leczenia wspomagającego: teleradioterapię paliatywną, denosumab, pegfilgrastym, filgrastym, i ondansetron stosowane przez niewielki odsetek chorych. Teleradioterapia paliatywna w tym przypadku nie stanowi kosztu różniącego. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* denosumab nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego [36]. Dodatkowo zgodnie z *Rekomendacją nr 30/2012 Prezesa AOTM* rekomendowano usunięcie denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W związku z niepewnością związaną z finansowaniem i stosowaniem tej substancji, denosumab nie został uwzględniony w analizie. Koszt pozostałych substancji wskazanych przez ekspertów klinicystów został uwzględniony w analizie wrażliwości. Pegfilgrastym i filgrastym są wskazane w leczeniu neutropenii i zmniejszeniu częstości występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych [17]. W związku z tym ich stosowanie może wynikać z działań niepożądanych (neutropenia i gorączka neutropeniczna), w których występowaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ramionami EVE+EXE oraz PLC+EXE zgodnie z analizą bezpieczeństwa przedstawioną w *Analizie klinicznej* [30].

4.4. Koszt podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania leków wynika w znacznej mierze z drogi podania (doustnie, dożylnie, inaczej) oraz warunków w jakich odbywa się podanie (hospitalizacja, porada ambulatoryjna).

Tabela 28.
Założenia dotyczące podania leków

Kategoria kosztowa	Substancje czynne	Sposób podania	Uzasadnienie
Leki stosowane w hormonoterapii	Ewerolimus	n/d	Produkt leczniczy Afinitor® dostępny jest w postaci tabletek i podawany jest przez chorych samodzielnie. Podobnie eksemestan dostępny jest w postaci tabletek. Wielkości opakowań jednostkowych odpowiadają miesięcznej terapii. W związku z powyższym założono, iż wydanie/przepisanie leków będzie następowało w ramach monitorowania chorych.
	Eksemestan, Tamoksyfen, Octan megestrolu	n/d	Uwzględniono, iż doustne leki hormonalne (tamoksyfen, octan megestrolu) mogą być przepisane chorym w ramach monitorowania i przyjmowane przez chorych samodzielnie.
	Fulwestrant	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Dla leków hormonalnych dostępnych w postaci roztworu do wstrzykiwań (fulwestrant) uwzględniono, iż podawane będą w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (fulwestrant znajduje się w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii). Uwzględniono, iż podanie fulwestrantu będzie następowało średnio co 28 dni.
Leki stosowane w chemioterapii	Np. doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel i in. (patrz rozdział 4.2.1)	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	Przyjęto, że chemioterapia oddawana jest w ramach wizyt ambulatoryjnych wycenionych zgodnie z <i>Zarządzeniem 80/2014/DGL</i> [60].
Leczenie wspomagające	Kwas zoledronowy, pamidronowy, klodronowy	n/d	Przyjęto, że podanie leków wspomagających może być rozliczane w ramach kosztów ponoszonych w związku z leczeniem przyczynowym (hormonoterapia lub chemioterapia) oraz/lub monitorowaniem pacjenta.

Źródło: opracowanie własne

Wycenę porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią uwzględniono na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [60]). W poniższej tabeli przedstawiony całkowity koszt związany z podaniem leków w ramach porady ambulatoryjnej.

Tabela 29.
Koszt podania w ramach porady ambulatoryjnej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52	104

Źródło: opracowanie własne

Miesięczny całkowity koszt podania wyznaczono uwzględniając długość pojedynczego rytmu chemioterapii lub hormonoterapii. Oszacowano średnie koszty podania leków stosowanych po progresji. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty podania hormonoterapii i chemioterapii generowane w cyklu przyjętym w modelu. Informacje dotyczące długości cyklu leczenia podano pod tabelą.

Tabela 30.
Koszt podania leków

Kategoria kosztowa	Substancje czynne	Koszt podania (PLN)
Leki stosowane w hormonoterapii	Ewerolimus Eksemestan Tamoksyfen, Octan megestrolu	■
	Fulwestrant*	113,05
Leki stosowane w chemioterapii	Np. doksorubicyna, paklitaksel, docetaksel i in. (patrz rozdział 4.2.2)**	150,74
	Winorelbina***	452,21
Leczenie wspomagające	Kwas zoledronowy, pamidronowy, kłodronowy	0,00
Leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej	Morfina, fentanyl	0,00

* długość pojedynczego cyklu fulwestrantu wynosi 28 dni [13].

**długość cyklu chemioterapii wynosi 21 dni [12, 18, 19]

***długość pojedynczego cyklu winorelbiny wynosi 7 dni [20].

Źródło: opracowanie własne

Tabela 32.

Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią

Zasady monitorowania raka przerzutowego	Opis częstości badań (hormonoterapia)	Opis częstości badań (chemioterapia)
badanie masy ciała	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
badanie czynności wątroby	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
morfologia krwi	co 2-3 miesiące	przed każdym cyklem
tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy	co 2-6 miesiąc	co 2-4 cykl
scyntygrafia kości	co 4-6 miesiąc	co 4 cykl
pozytonowa tomografia emisyjna	opcjonalnie	opcjonalnie
marker nowotworowy	opcjonalnie	opcjonalnie

Źródło: opracowanie własne

W wycenie kosztów monitorowania uwzględniono wymagane badania i częstość zgodną z zaleceniami wskazanymi w *NCCN 2014*. Dla uproszczenia oszacowania kosztów monitorowania w cyklu w modelu przyjęto, iż cykl chemioterapii wynosi 1 miesiąc. Dla scyntygrafii kości przyjęto wycenę świadczenia *Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)*, natomiast dla pozostałych badań przyjęto, iż będą one rozliczane zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [58]. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione świadczenia, częstość monitorowania w cyklu przyjętym w modelu oraz średni koszt monitorowania w cyklu w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią.

Tabela 33.

Koszt monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Częstość w cyklu (hormonoterapia)	Częstość w cyklu (chemioterapia)	Koszt w cyklu (hormonoterapia)	Koszt w cyklu (chemioterapia)
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	Tabela 10	71,25	0,35	1,00	24,78	71,25
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42	Tabela 10	427,47	0,20	0,25	85,49	106,87
Średni koszt monitorowania							110,28	178,11

Źródło: opracowanie własne

4.6. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej ██████████ ██████████ zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 34.

Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego

Technologia medyczna	I linia leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej	II i kolejne linie leczenia (PFS<6 miesięcy)	II i kolejne linie leczenia (PFS>6 miesięcy)
██████████	██████████	██████████	██████████

Technologia medyczna	I linia leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej	II i kolejne linie leczenia (PFS<6 miesięcy)	II i kolejne linie leczenia (PFS>6 miesięcy)
██████████	██████████	██████████	██████████
EXE	384,60	2 258,24	3 385,29
FULV	9 468,72/3 305,13*	1 482,44	775,84
TAM	124,49	2 116,30	2 773,77

*odpowiednio pierwszy miesiąc/kolejne miesiące

Źródło: opracowanie własne

Tabela 35.
Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy wspólnej

Technologia medyczna	I linia leczenia po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy w ramach terapii uzupełniającej	II i kolejne linie leczenia (PFS<6 miesięcy)	II i kolejne linie leczenia (PFS>6 miesięcy)
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
EXE	406,73	2 266,65	3 393,79
FULV	9 468,72/3 305,13*	1 492,87	791,62
TAM	124,95	2 125,52	2 785,36


*odpowiednio pierwszy miesiąc/kolejne miesiące

Źródło: opracowanie własne

4.7. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego modelowania kosztów do progresji choroby oraz po progresji choroby (na podstawie modelowania PFS przeprowadzonego w niniejszej analizie oraz w *Analizie ekonomicznej*) w horyzoncie 3 letnim, zgodnym z horyzontem analizy wpływu na system ochrony zdrowia. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej (EVE+EXE) w I roku refundacji (wejście w życie projektu *Programu lekowego*) uwzględniono, iż chorzy będą rozpoczynali terapię w kolejnych miesiącach roku zgodnie z trendem oszacowanym na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego [23]. Na rysunku poniżej przedstawiono odsetek chorych rozpoczynających terapię w kolejnych miesiącach.



W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej w II oraz III roku horyzontu czasowego oraz w ramionach komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (w kolejnych latach horyzontu czasowego) przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w kolejnych miesiącach. W ten sposób 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 po upływie miesiąca itd. 

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono okres w ciągu roku, w którym chora przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się udziały chorych odzwierciedlające zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku, w przypadku rozpoczęcia terapii w pierwszym roku horyzontu czasowego, natomiast w trzeciej kolumnie udziały chorych odzwierciedlające zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku, w przypadku rozpoczęcia terapii w drugim lub trzecim roku horyzontu czasowego. Kolejne kolumny reprezentują koszt jaki ponosi chora w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. W przypadku, gdy chora przystąpi do leczenia w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy wpływu na system ochrony zdrowia, na jego całkowity koszt leczenia składają się koszty 1., 2. i 3. roku terapii, jeżeli chora przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy wpływu na system ochrony zdrowia jego całkowity koszt leczenia będzie stanowił koszt 1. i 2. roku terapii itd.. Średni roczny koszt leczenia chorej, która rozpoczęła terapię w 1. roku został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średni roczny koszt leczenia chorej, która rozpoczęła terapię w 2. lub 3. roku został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 3 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średnie koszty roczne (1., 2. i 3. roku terapii) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
██████	██████	██████	██████	██████
██████	█	██████	██████	██████
██████	█	█	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

W kolumnie drugiej, w pierwszym wierszu przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej (49 tys. PLN) rozpoczynającej terapię EVE+EXE w 1 roku refundacji, ponoszony w pierwszym roku horyzontu czasowego BIA (analiza wpływu na budżet, ang. *budget impact analysis*). W kolumnie trzeciej, w wierszu pierwszym przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej ██████████ rozpoczynającej terapię w 1 roku BIA, ponoszony w drugim roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie trzeciej, w wierszu drugim przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej ██████████ rozpoczynającej terapię w 2 roku refundacji BIA, ponoszony

w drugim roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie czwartej, w wierszu pierwszym przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej ██████████ rozpoczynającej terapię w 1 roku BIA, ponoszony w trzecim roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie czwartej, w wierszu drugim przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej ██████████ rozpoczynającej terapię w 2 roku refundacji BIA, ponoszony w trzecim roku horyzontu czasowego BIA. W kolumnie czwartej, w wierszu trzecim przedstawiono średni roczny koszt leczenia chorej ██████████ rozpoczynającej terapię w 3 roku refundacji BIA, ponoszony w trzecim roku horyzontu czasowego BIA.

Poniżej zestawiono średnie roczne koszty oszacowane dla poszczególnych terapii, w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej oraz ██████████

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii EVE+EXE u chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 38.
Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████████	████████	████████	████████	████████
████████	█	████████	████████	████████
████████	█	█	████████	████████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 39.
Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████████	████████	████████	████████	████████
████████	█	████████	████████	████████
████████	█	█	████████	████████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 40.
Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████	████	████	████	████
████	█	████	████	████
████	█	█	████	████

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE u chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 41.

Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████	████	████	████	████
████	█	████	████	████
████	█	█	████	████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 42.

Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████	████	████	████	████
████	█	████	████	████
████	█	█	████	████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 43.

Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej ██████████

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
████	████	████	████	████
████	█	████	████	████
████	█	█	████	████

Źródło: opracowanie własne

Tabela 44.

Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii EXE u chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 45.

Koszty ponoszone w terapii EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Źródło: opracowanie własne

Tabela 46.

Koszty ponoszone w terapii EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii TAM u chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 47.

Koszty ponoszone w terapii TAM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
1 rok	5 407,92	21 635,30	27 851,12	54 894,35
2 rok		5 407,92	21 635,30	27 043,22
3 rok			5 407,92	5 407,92

Źródło: opracowanie własne

Tabela 48.

Koszty ponoszone w terapii TAM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
1 rok	5 430,99	21 727,65	27 969,64	55 128,29
2 rok		5 430,99	21 727,65	27 158,65
3 rok			5 430,99	5 430,99

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii FULV u chorych w analizowanym wskazaniu.

Tabela 49.

Koszty ponoszone w terapii FULV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
1 rok	23 516,52	21 118,24	15 016,38	59 651,14
2 rok		23 516,52	21 118,24	44 634,76
3 rok			23 516,52	23 516,52

Źródło: opracowanie własne

Tabela 50.

Koszty ponoszone w terapii FULV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Wydatek w 1 roku BIA	Wydatek w 2 roku BIA	Wydatek w 3 roku BIA	Koszt terapii w okresie 3 lat
1 rok	23 540,47	21 228,66	15 164,73	59 933,87
2 rok		23 540,47	21 228,66	44 769,13
3 rok			23 540,47	23 540,47

Źródło: opracowanie własne

5. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Ceny leku Afinitor®	Tabela 18	Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych [36]
Udziały w rynku	Tabela 7	Badanie ankietowe
Dawkowanie EVE+EXE	Tabela 21	Chpl Afinitor® [8]. Rugo 2012 [47]
Dawkowanie komparatorów (EXE, TAM, FULV)	Tabela 16	PUO 2013 [29]
Koszt jednostkowy komparatorów (EXE, TAM, FULV)	Tabela 15	Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych [36], dane refundacyjne NFZ [24].
PFS FULV	5,4	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL) [13]
PFS TAM	5,2	Paridaens 2000 [37]
Odsetek chorych z stadium uogólnionym w momencie diagnozy	12,59%	Krzyżak 2009 [32]
Odsetek chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego)	76,00%	Piekarski 2005 [38]
Odsetek chorych u których występuje HER2-dodatni	15%	Rakha 2015 [41]
Odsetek chorych leczonych inhibitorami aromatazy w ramach terapii uzupełniającej	30,00%	Informacja uzyskana od Konsultanta Krajowego [23]
Odsetek chorych po menopauzie	69,01%	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (uwzględniono zachorowalność kobiet powyżej 55 r. ż.)
Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych	74,35%	Sharma 2013 [48]

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	91,36%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
Odsetek chorych z wynikiem ≤ 2 punkty w ocenie sprawności ECOG	97,67%	Sharma 2013 [48]
Dane dotyczące dawkowania i kosztów leków po progresji uwzględnionych w niniejszej analizie, kosztów podania, diagnostyki i monitorowania oraz parametrów służących do oszacowania kosztów różniących	Rozdziały 4.2, 4.3, 4.4, 4.5	Analiza ekonomiczna [30]
-	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

6. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [49], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2015 jest wyższy niż na rok 2014 (przy porównywalnym budżecie na refundację) [39, 40]. W analizie uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


Na podstawie oszacowanej wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne) oraz w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

6.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę oszacowania populacji z 2015 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 3,6 mln PLN w 2015 roku.

Obecnie ewerolimus nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

6.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. 
















Tabela 52.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ewerolimus (Afinitor®)									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 53.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ewerolimus (Afinitor®)									

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Tabela 54.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej ██████████

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ewerolimus (Afinitor®)									
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	████	████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Tabela 55.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED]

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty różniące*									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ewerolimus (Afinitor®)									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Afinitor® w populacji docelowej

[Redacted text block]

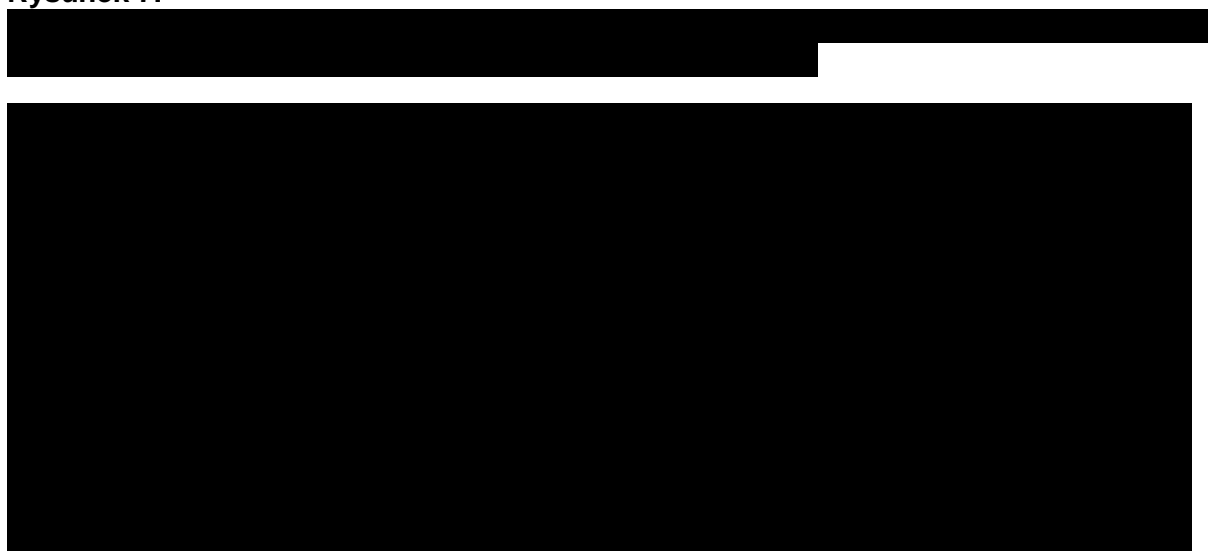
Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 6.



Rysunek 7.



Rysunek 8.



Rysunek 9.



7. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli. Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii



wnioskowanej, kluczowych parametrów testowanych w ramach *Analizy ekonomicznej*, długości median PFS dla FULV oraz TAM, modelowania rozkładu PFS dla FULV oraz TAM.

Tabela 56.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
PFS FULV	min	4,73	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL)
	max	6,07	Badanie CONFIRM (podgrupa chorych po inhibitorach aromatazy - dane z ChPL)
PFS TAM	min	5,3	<i>Paridaens 2008</i> [37]
	max	8,1	<i>Paridaens 2008</i> [37]
Odsetek chorych w stadium uogólnionym w momencie diagnozy	n/d	0%	Uwzględniono, że wszyscy nowozdiagnozowani chorzy mogą mieć operację i zastosowane leczenie uzupełniające (dlatego też nie uwzględniono odsetka chorych w stanie uogólnionym)
Odsetek chorych po menopauzie	min	54%	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (uwzględniono zachorowalność kobiet powyżej 60 r. ż.)
Odsetek chorych u których występuje HER2-dodatni	min	13%	<i>Rakha 2015</i> [41]
	max	23%	<i>Barron 2009</i> [4]
Odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych	min	68%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
	max	80%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
Odsetek chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	min	85%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
	max	98%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
Odsetek chorych z wynikiem ≤ 2 punkty w ocenie sprawności ECOG	min	52%	Wyniki badania ankietowego dodatkowego - ABC, ER+, uzyskane od Zamawiającego [23]
██████████	■	■	██████████
██████████	■	■	██████████

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Powierzchnia ciała kobiet po menopauzie (m ²)	min	1,77	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [51]
	max	1,89	U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) [51]
Częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia) poza scyntyografią kości	min	0,50	NCCN 2014 [34]
	max	0,30	NCCN 2014 [34]
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapia) poza scyntyografią kości	min	0,50	NCCN 2014 [34]
	max	4,00	NCCN 2014 [34]
Częstość monitorowania w cyklu (hormonoterapia) - scyntyografia kości	min	0,25	NCCN 2014 [34]
	max	0,17	NCCN 2014 [34]
Częstość monitorowania w cyklu (chemioterapia) - scyntyografia kości	n/d	0,25	NCCN 2014 [34]
	max	1,00	NCCN 2014 [34]
Ocena PFS	n/d	Ocena lokalna	Beck 2014 [5]
	n/d	Ocena centralna	Beck 2014 [5]
Badanie ankietowe (próg tolerancji)	n/d	15%	Założenie
Koszt leczenia wspomagającego	n/d	badanie ankietowe	Badanie ankietowe
Uwzględnienie przeżycia całkowitego w horyzoncie BIA	n/d	TAK	Założenie
Uwzględnienie modelowania PFS dla TAM i FULV takie jak dla EXE	n/d	TAK	Założenie - uwzględniono PFS taki sam dla wszystkich komparatorów ze względu na ograniczone dane dotyczące PFS dla TAM oraz FULV
██████████	█	█	██████████
██████████	█	█	██████████
██████████	█	█	██████████
██████████	█	█	██████████
██████████	█	█	██████████
██████████	█	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono 
 oraz w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Zebrano je w poniższych tabelach.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

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

Źródło: opracowanie własne

8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Obecnie ewerolimus jest finansowany w Polsce w innych wskazaniach.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

9. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Afinitor® w ramach *Wykazu leków refundowanych*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego [25], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanego w praktyce klinicznej eksemestanu. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono, iż ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem i eksemestan monoterapii mają porównywalny profil bezpieczeństwa w *I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej* [25].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 61.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 61.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

10. Założenia i ograniczenia

Dane dotyczące komparatorów stosowanych w analizowanej populacji docelowej oraz ich udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym, jak również udziału EVE w scenariuszu nowym uwzględniono na podstawie opinii trzech ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych oraz stanowiska ekspertów klinicznych.

W szacowaniu populacji docelowej odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych przyjęto na podstawie publikacji *Sharma 2013* i wynosi on 74,35%. W publikacji tej przedstawiono charakterystykę chorych na przerzutowego raka piersi wykazującego hormonozależność oraz nadekspresję HER2, po menopauzie w momencie rozpoczęcia I linii leczenia. Ograniczeniem wykorzystania tej publikacji jest fakt, że chore uczestniczące w badaniu wykazywały nadekspresję HER2. Nowotwór piersi tego rodzaju charakteryzuje się większą agresywnością i inwazyjnością niż nowotwór o HER2-ujemnym. Przyjęcie tych danych jest zatem obciążone ryzykiem zaniżenia populacji docelowej. Z drugiej strony, w wyniku badania ankietowanego dostarczonego przez Zamawiającego oszacowano, że odsetek chorych bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych wynosi 67,73%, jest zatem niższy niż we wskazanym wcześniej źródle. Biorąc pod uwagę dane od Zamawiającego oraz dane z publikacji *Sharma 2013* w analizie uwzględniono wyższe wartości, co jest podejściem konserwatywnym. Podobne ograniczenie w szacowaniu populacji docelowej związane jest z wykorzystanym odsetkiem chorych, ze stanem sprawności wg klasyfikacji ECOG ≤ 2 na podstawie publikacji *Sharma 2013*.


W celu bardziej realistycznej (odpowiadającej praktyce klinicznej) kalkulacji wydatków płatnika, schemat dawkowania podany w *Chpl Afinitor®* skorygowano o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane dotyczące względnej intensywności dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) ewerolimusu i eksemestanu raportowane w badaniu *BOLERO-2*.

W ramach leczenia wspomagającego uwzględniono wyłącznie koszt leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym. W ramach leczenia bólu uwzględniono wyłącznie koszt morfiny i fentanylu. Nie brano pod uwagę kosztu podania tych leków oraz kosztu monitorowania związanego z tymi lekami, ponieważ przyjęto, że mogą być one uwzględnione

w kosztach związanych z leczeniem przyczynowym lub inną formą ryczałtu związanego z leczeniem paliatywnym.

W niniejszej analizie uwzględniono modelowanie PFS dla EVE+EXE oraz dla EXE przedstawione w *Analizie ekonomicznej*. Dla pozostałych terapii: TAM oraz FULV modelowano PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego. W analizie przyjęto, iż koszty leczenia pierwszej linii występują do czasu progresji choroby. Po progresji choroby uwzględniono stałe miesięczne koszty po progresji w zależności od tego czy progresja nastąpiła do 6 miesiąca leczenia czy po 6 miesiącu leczenia. Ze względu na uwzględnienie horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet równego 3 lata, w analizie podstawowej nie uwzględniono śmiertelności.

W analizie przyjęto stały miesięczny koszt leczenia po progresji w kolejnych liniach terapii hormonalnej oraz chemioterapii. Koszt ten oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów-klinicystów na pytanie o terapie stosowane w drugiej linii leczenia. Założenie to wynika z braku standardowego postępowania terapeutycznego w analizowanej populacji.

Wartość punktową rocznego ryczałtu we wnioskowanym *Programie lekowym* z udziałem leku Afinitor® 







W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej (EVE+EXE) w I roku refundacji (wejście w życie projektu *Programu lekowego*) uwzględniono, iż chorzy będą rozpoczynali terapię w kolejnych miesiącach roku zgodnie z trendem oszacowanym na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego. W ramieniu wnioskowanej technologii medycznej w II oraz III roku horyzontu czasowego oraz w ramionach komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (w kolejnych latach horyzontu czasowego) przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w kolejnych miesiącach.







[REDAKTOWANE]. Wykorzystanie danych pochodzących z innej populacji onkologicznej uznano za akceptowalne biorąc pod uwagę, że zalecana dawka i zasady dostosowania dawkowania ewerolimus, określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Afinitor®*), są wspólne dla wszystkich zarejestrowanych wskazań leku.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 12.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowi lek Afinitor®, 5 mg (przyjęto, iż będzie on podstawą limitu również w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku EVE w nowym wskazaniu). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Afinitor® (ewerolimus) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

[REDAKTOWANE]

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Afinitor® w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Finansowanie ewerolimusu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

12. Załączniki

12.1. Dane z KRN

Tabela 62.

Zachorowalność na raka piersi w populacji kobiet w Polsce (dane historyczne i prognoza)

Krajowy Rejestr Nowotworów (Kobiety, ICD-10: C50)																			
Rok	0-4 lata	5-9 lat	10-14 lat	15-19 lat	20-24 lat	25-29 lat	30-34 lat	35-39 lat	40-44 lat	45-49 lat	50-54 lat	55-59 lat	60-64 lat	65-69 lat	70-74 lat	75-79 lat	80-84 lat	> 84 lat	Razem
1999	0	0	0	5	8	37	126	325	983	1 621	1 553	1 143	1 274	1 285	1 066	827	337	313	10 903
2000	0	1	1	5	7	42	148	375	996	1 616	1 894	1 310	1 387	1 340	1 110	944	371	306	11 853
2001	0	1	0	2	8	35	140	364	880	1 770	2 106	1 412	1 349	1 344	1 166	856	415	270	12 118
2002	0	0	0	2	14	52	160	389	858	1 658	2 053	1 504	1 298	1 320	1 200	918	419	287	12 132
2003	0	0	0	4	12	61	161	361	818	1 559	1 907	1 612	1 244	1 281	1 132	865	490	226	11 733
2004	0	0	1	0	8	45	186	356	758	1 591	1 892	1 748	1 237	1 394	1 172	889	506	266	12 049
2005	0	0	0	1	9	67	168	368	799	1 546	2 214	2 046	1 425	1 551	1 267	1 019	631	274	13 385
2006	0	0	0	0	11	73	172	368	777	1 493	2 147	2 161	1 567	1 465	1 179	997	618	294	13 322
2007	0	0	0	0	10	67	157	357	739	1 384	2 341	2 614	2 016	1 727	1 168	973	586	345	14 484
2008	0	0	0	5	9	67	170	378	769	1 414	2 261	2 400	2 074	1 625	1 296	1 067	683	358	14 576
2009	0	0	0	0	6	77	223	467	804	1 385	2 454	2 610	2 445	1 648	1 363	1 176	715	379	15 752

Krajowy Rejestr Nowotworów (Kobiety, ICD-10: C50)																			
Rok	0-4 lata	5-9 lat	10-14 lat	15-19 lat	20-24 lat	25-29 lat	30-34 lat	35-39 lat	40-44 lat	45-49 lat	50-54 lat	55-59 lat	60-64 lat	65-69 lat	70-74 lat	75-79 lat	80-84 lat	> 84 lat	Razem
2010	0	0	0	0	16	59	251	458	781	1 301	2 294	2 616	2 658	1 713	1 280	1 158	771	428	15 784
2011	0	0	0	1	8	80	259	514	858	1 327	2 274	2 643	2 871	2 009	1 262	1 182	797	449	16 534
2012	0	0	0	0	18	68	260	546	812	1 354	2 210	2 604	2 951	2 117	1 278	1 361	906	515	17 000
Dane historyczne															Prognoza				
1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
10 903	11 853	12 118	12 132	11 733	12 049	13 385	13 322	14 484	14 576	15 752	15 784	16 534	17 000	17 158	17 621	18 083	18 546	19 009	19 472

Źródło: opracowanie własne

12.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [36] lek Afinitor® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1086.0, *Ewerolimus*.

Objęcie refundacją EVE w analizowanym wskazaniu może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1086.0, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [53]. Nie zachodzą okoliczności z art. 15 ust. 3. Dla wnioskowanej substancji istnieje już grupa limitowa (choć obecnie lek jest refundowany w innym wskazaniu).

Podstawą limitu będzie lek Afinitor®, 5 mg.

12.3. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

12.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 63.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 3.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 3.1.1.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 3.1.2.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 0.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 6.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 6.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 6.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 6.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 6.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 6.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 6.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 6.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 6.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 6.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 4.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 10.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 10.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 12.2.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

12.5. Wyniki badania ankietowego

ANKIETA LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

Zwracamy się z prośbą o udzielenie istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobu leczenia chorych na raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych (ER-dodatnich), bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2 (HER2-ujemnych), kobiet po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszszowych (ang. visceral crisis)¹³, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii (populacja docelowa).

Wyniki ankiety zostaną uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Afinitor®, którego substancją czynną jest ewerolimus, stosowanego w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których stwierdzono nawrót podczas lub po terapii adjuwantowej, w populacji opisanej powyżej. Ewerolimus w analizowanym wskazaniu stosowany jest w ramach terapii skojarzonej z eksemestaniem.

Zgodnie z ustaleniami pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a Europejską Agencją Leków, określenie **brak objawowego zajęcia narządów mięszszowych** w analizowanym wskazaniu u chorych na hormonozależnego raka piersi dotyczy populacji kobiet, u których **chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną**.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

¹³objawowe zajęcie narządów mięszszowych (ang. *visceral crisis*) definiowane jako poważne pogorszenie funkcji narządów mięszszowych oraz gwałtowny postęp choroby.

1.1.1. Ekspert nr 1

1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....70%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	██	██	██

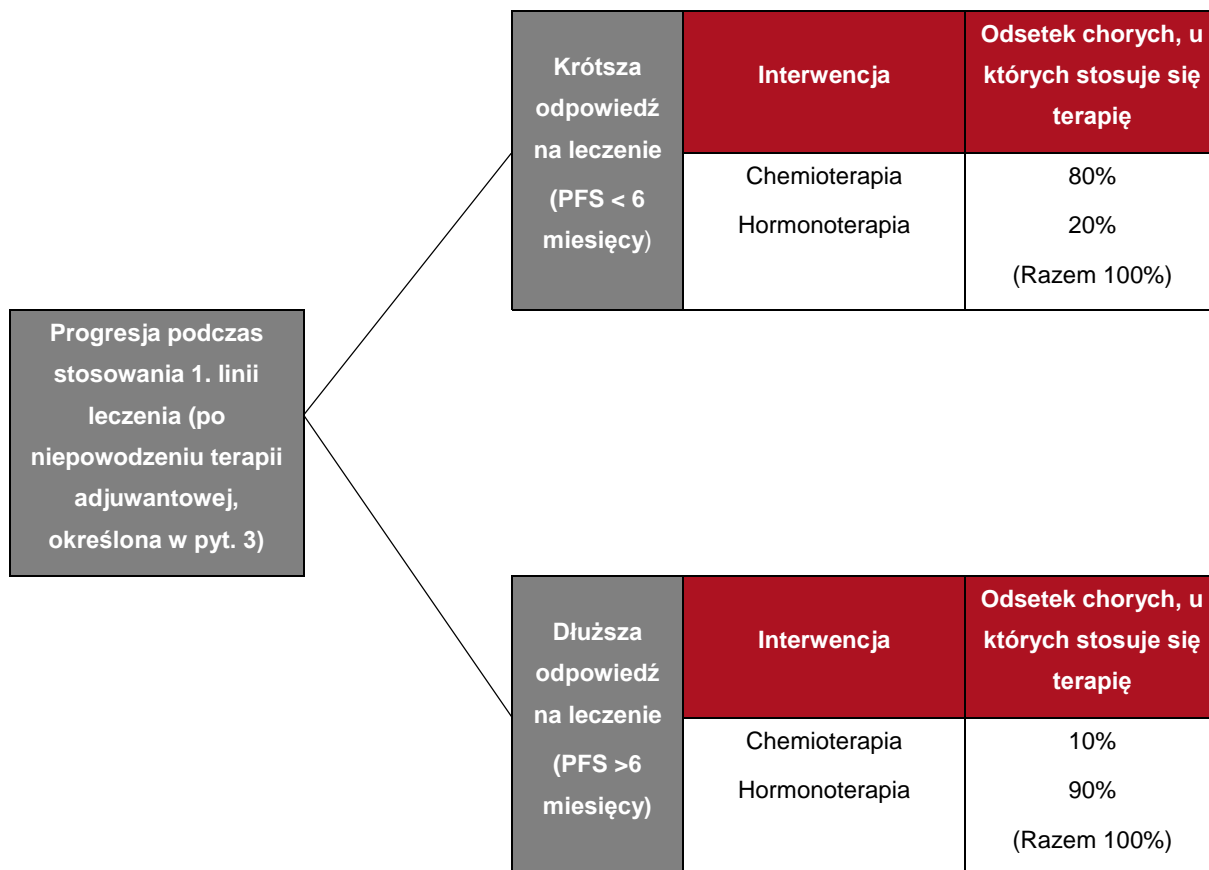
3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsnych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywa</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Fulwestrant	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Tamoksyfen	30%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
Chemioterapia	10%	<u>Tak</u> /Nie	Ambulatorium
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji

choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)¹⁴.

¹⁴Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.



b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	35%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	30%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² / przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	5%	60-80 mg/m ² /tydzień
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁵	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	4 m-ce, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	50%	4 m-ce, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	4 m-ce, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

¹⁵ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród leczonych <u>schematami i wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²		
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Doksorubicyna.....	60%	5 m-cy, 20-30 mg/tydzień i.v.
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	30%
	Docetaksel.....	0%	5 m-cy, 80 mg/m ² /tydzień
	Kapecytabina.....	10%
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%	5 m-cy, 2 500 mg/m ² /przez 14 dni co 21 dni
	Winorelbina (postać doustna)..	0%
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁶	0%	n.d.
Inne (jakie?)%	
	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	0%
	Fulwestrant.....	60%	7 m-cy, 500 mg i.m. (1, 14., 28. dzień, następnie co 4 tyg.)
	Eksemestan.....	40%	7 m-cy, 25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

¹⁶ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		
inne	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnym (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4-5 tyg / 36 m-cy, i.v.	40%
Kwas pamidronowy	0	0%
Kwas klodronowy	1,6 g/dobę / 36 m-cy	2%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	5 frakcji – 5 dni (hospitalizacja)	30%
Ondansetron	8 mg, tabl, w trakcie chemioterapii, 24 m-cy	70%

Okres:.....3-4 lata.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Koncentrat krwinek czerwonych Steroidy – Encorton® Tardyferon® (żelazo)	2 jednostki 5-20 mg/dobę 2 tabl./dobę	2 dni Codziennie Codziennie	Hospitalizacja 2 wizyty 3 wizyty
Małopłytkowość	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Neutropenia	Steroidy – Encorton®	5-20 mg/dobę	Codziennie	2 wizyty
Gorączka neutropeniczna	Czynnik wzrostu granulocytów (Filgrastyn®) Antybiotyki	5 dni po 1 amp s.c. Różne	5 dni 7-10 dni	Hospitalizacja 5-7 dni Hospitalizacja 5-7 dni
Nudności	Ondansetron® Metoclopramid® Dexaven®	8 mg 1 ampulka i.v. 8 mg	1-2 dni 1-2 dni 1-2 dni	2 wizyty 2 wizyty 2 wizyty
Wymioty	Ondansetron® Płynny i.v. Metoclopramid®	8 mg 1000-2000 ml i.v. 1 ampulka i.v.	1-2 dni 1 dzień 1-2 dni	2 wizyty 2 wizyty 2 wizyty
Biegunka	Loperamid® Płynny i.v.	8-10 mg 2000 ml i.v.	5 dni 1 dzień	2 wizyty 2 wizyty

- Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)3
- W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
 - ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego.....50%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym.....30%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym.....10%,
 - ⊗ w domu pomocy społecznej.....10%

(Odsetki powinny sumować się do 100%)
- Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe30%	Czas leczenia	1 miesiąc
Radioterapia paliatywna10%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	80 Gy/ ambulatorium
Leczenie przeciwbólowe99%	Substancje / dawkowanie	MST - 2x 60 mg, fentanyl plastry 50 ug/h (1 plaster co 3 dni), oxycodon 2 x 40 mg
Opieka psychologa20%	Częstość wizyt (na miesiąc)	1 wizyta / miesiąc
Rehabilitacja20%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Ćwiczenia bierne / 2 x tyg.
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

1.1.2. Ekspert nr 2

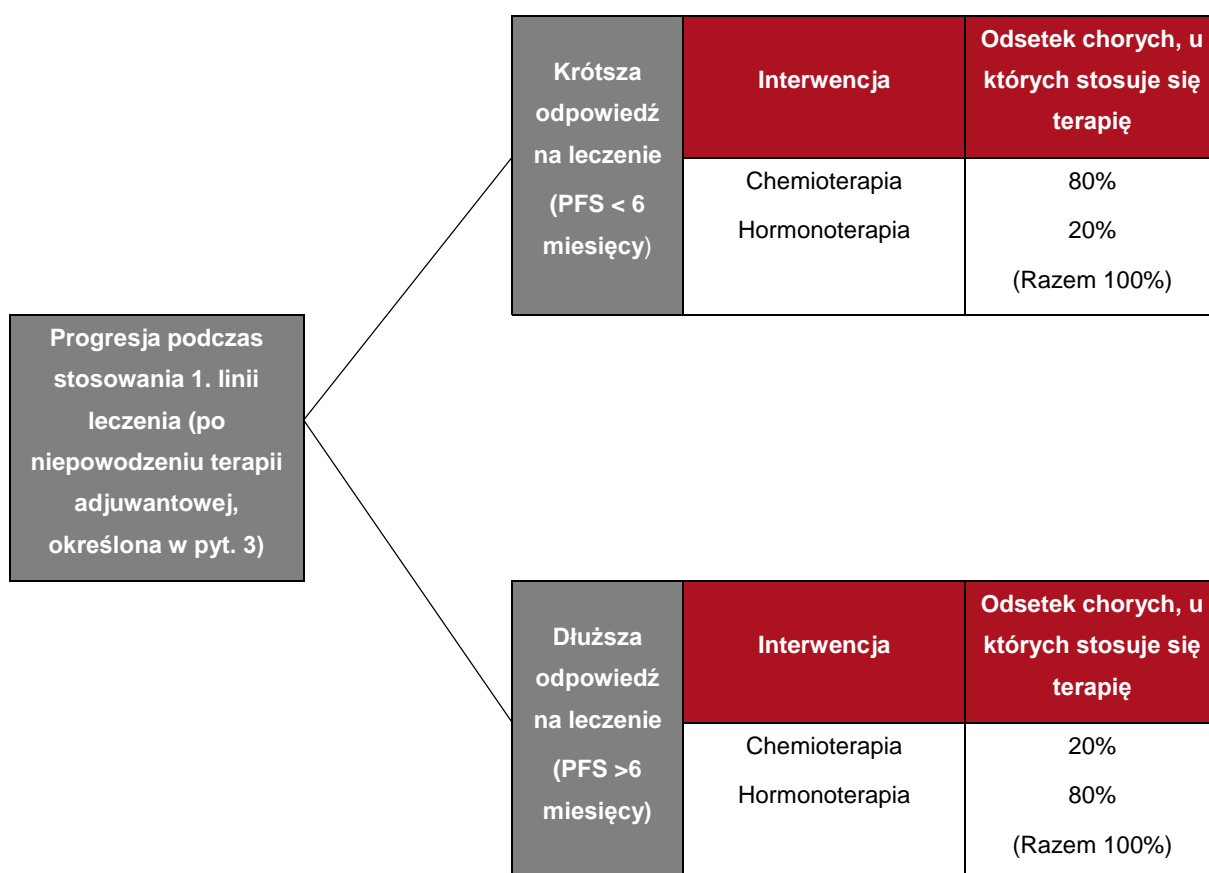
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....65%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	██	██	██

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywą</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	Tak/Nie	
Fulwestrant	20%	Tak/Nie	
Tamoksyfen	50%	Tak/Nie	
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji **w 2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)¹⁷.



¹⁷Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	5%6.....
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel.....	5%6.....
	Kapecytabina.....	10%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	10%8.....
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	0%
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁸	10%	n.d.
Inne (jakie?)%	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%3.....
	Fulwestrant.....	70%3.....
	Eksemestan.....	20%3.....
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

¹⁸ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	6	40%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	6	40%
inny	Docetaxel 75 mg/m ² + CTX 800 mg/m ²	6	20%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaxel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaxel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Doksorubicyna	5%6.....
	Epirubicyna%
	Paklitaksel	60%6.....
	Docetaksel%
	Kapecytabina	15%8.....
	Winorelbina (postać dożylna)%
	Winorelbina (postać doustna)	10%8.....
	Pochodne platyny%
	Gemcytabina	10%	n.d.
	Schematy wielolekowe ogółem ¹⁹%
Inne (jakie?)	(Razem 100%)		
Hormonoterapia	Tamoksyfen	20%5.....
	Fulwestrant	50%6.....
	Eksemestan	30%6.....
	Octan megestrolu%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
	(Razem 100%)		

¹⁹ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²		
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		30%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² + kapecytabina 1650 mg/m ²		30%
inne	Docetaxel 75mg/m ² + CTX 800 mg/m ²		40%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywotnim (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	4 mg co 4 tyg / 36 m-cy	60%
Kwas pamidronowy	90 mg co 4 tyg / 36 m-cy	10%
Kwas klodronowy	800 mg/dobę /36 m-cy	10%
Pegfilgrastym	0%
Filgrastym	0%
Teleradioterapia paliatywna	1/2 m-ca	70%
Denosumab	120 mg sc co 4 tyg...36 m-cy	20%

Okres:.....

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.

Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach leczenia działań niepożądanych (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetoczenie KKCZ Preparat żelaza doustnie	1 tab/ dziennie	2-3 m-ce	2
Małopłytkowość	0			
Neutropenia	10% antybiotyk np. Ciprofloxacyn	1.0/dobę	10 dni	1
Gorączka neutropeniczna	2% -GCSF Sc 7 -10 dni 5% -antybiotyk 10 dni	1 amp Jw.	10 dni	2
Nudności	30% setronon 30% dexamethason 30% Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Wymioty	30%Setronon 16 mg /dobę 2%Emend 125/80/80 30%Dexamethason 8 mg/dobę 30%Torecan czopki	16 mg /dobę 125/80/80 8 mg/dobę	5 dni	1
Biegunka	5% reasec	4 tabk/dobę	5 dni	1

4. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)2
5. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
- ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego.....70%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym.....5%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym.....20%,
 - ⊗ w domu pomocy społecznej.....5%
- (Odsetki powinny sumować się do 100%)

6. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe0.....%	Czas leczenia
Radioterapia paliatywna0.....%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią /
Leczenie przeciwbólowe80.....%	Substancje / dawkowanie	morfina 200mg/dobę, fentanyl 100 ug/dobę, NLPZ 200 mg/dobę
Opieka psychologa0.....%	Częstość wizyt (na miesiąc) /
Rehabilitacja0.....%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc) /
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

1.1.3. Ekspert nr 3

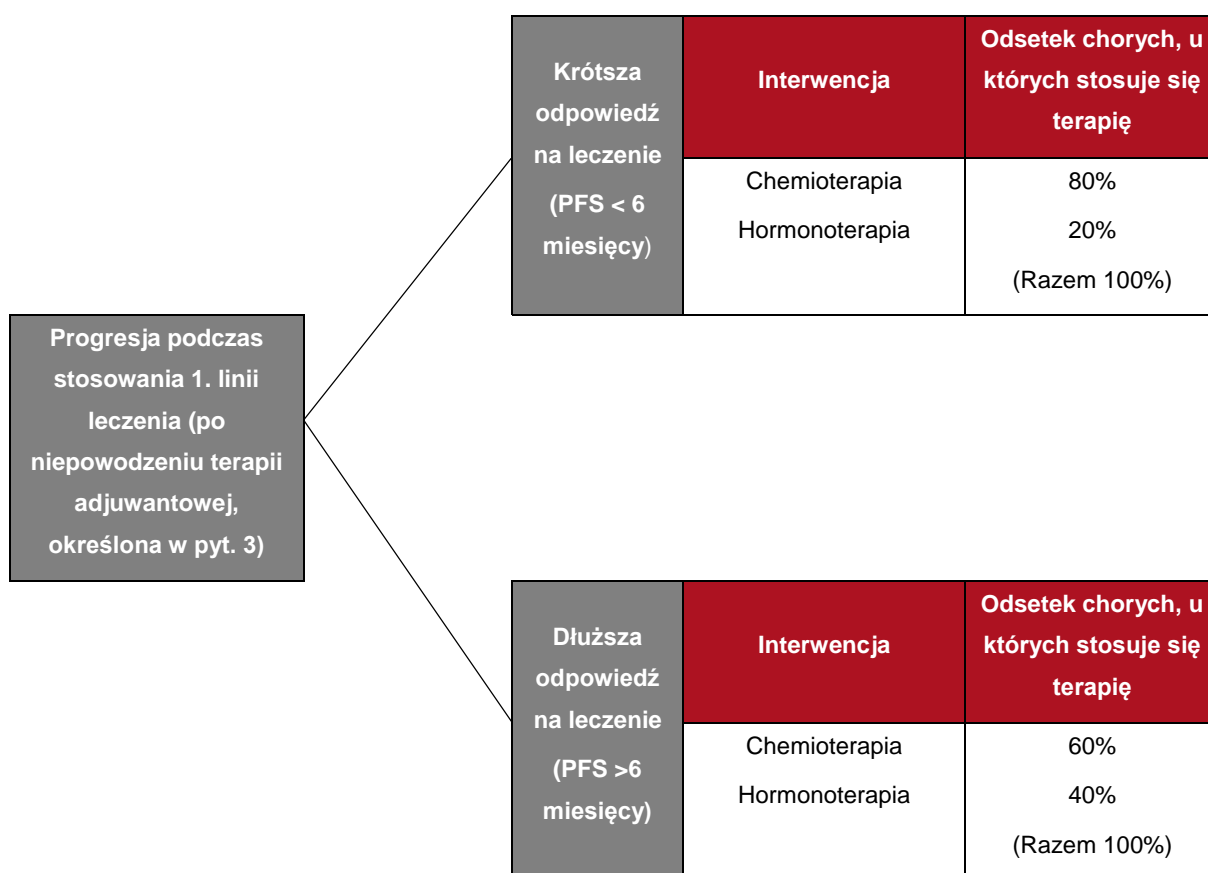
1. Odsetek nowych chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatniego) i brak nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2 (HER2-ujemnego).....60%.....
2. Prosimy o podanie odsetka chorych we wskazanej populacji docelowej (uznając ją za 100%), które stosowałyby ewerolimus z przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.

Rok	I rok	II rok	III rok
██████████	██	██	██

3. Jakie terapie stosują Państwo **obecnie w 1. linii leczenia** chorych na zaawansowanego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatni), bez nadmiernej ekspresji/amplifikacji *HER2* (HER2-ujemny), po menopauzie, **bez objawowego zajęcia narządów mięsaszowych** (gdy chemioterapia nie jest preferowaną opcją terapeutyczną), u których doszło do nawrotu choroby podczas lub po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach uzupełniającej terapii? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

Interwencja	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Czy ewerolimus stosowany w skojarzeniu z eksemestanem byłby <u>alternatywą</u> , gdyby był refundowany?	Podanie leku: porada ambulatoryjna / hospitalizacja
Eksemestan	30%	<u>Tak</u> /Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Fulwestrant	40%	<u>Tak</u> /Nie	Z apteki szpitalnej (porada za 2 punkty podanie ambulatoryjne)
Tamoksyfen	30%	<u>Tak</u> /Nie	Porada ambulatoryjna (ambulatoryjna opieka specjalistyczna)
Inny niesteroidowy inhibitor aromatazy	0%	Tak/Nie	
RAZEM	100%		

4. a) Jakie leczenie stosują Państwo po progresji choroby, która nastąpiła podczas terapii wymienionych przez Panią/Pana w poprzednim pytaniu? W poniższym diagramie prosimy o wskazanie terapii stosowanych w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w przypadku, gdy uzyskano dłuższą odpowiedź na leczenie (czas wolny od progresji choroby, dalej PFS, wyniósł co najmniej 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia) oraz w przypadku, gdy uzyskano krótką odpowiedź na leczenie (PFS wyniósł mniej niż 6 miesięcy, gdy stosowano 1. linię leczenia)²⁰.



²⁰Cardoso F, Costa A, Norton L i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol 2014; 25: 1871-1888.

b) KRÓTSZA ODPOWIEŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS < 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1.linii (PFS < 6 miesięcy) oraz uzupełnienie tabeli.

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	4-6/80 mg/m ²
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	60%	6-8/ 2500
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	20%	4-5/80 mg/m ²
	Pochodne platyny	0%
	Gemcytabina.....	10%	4-5/1250 mg
	Schematy wielolekowe ogółem ²¹	0%	n.d.
Inne (jakie?) dokсорubicyna +CTX.	10%	5 m-cy	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	10%	20 mg/5 m-cy
	Fulwestrant.....	70%	500/10 m-cy
	Eksemestan.....	20%	25 mg/4-8 m-cy
	Octan megestrolu.....	0%
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

²¹ Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania krótszej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS < 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat chemioterapii wśród leczonych <u>schematami i wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	5 m-cy	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²		
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²		
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	5-6 m-cy	60%
inny	Gemcytabina 1250 mg		30%
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * – inny schemat złożony z leków doustnych

c) DŁUŻSZA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE 1. LINII (PFS > 6 miesięcy)

Prosimy o wskazanie odsetków chorych stosujących podane leki lub schematy wielolekowe w **2. linii** w ramach terapii wskazanych przez Panią/Pana w części a). w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy)

Rodzaj terapii	Lek	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dawka dobową, średnia czas terapii w miesiącach
Chemioterapia	Dokсорubicyna.....	0%
	Epirubicyna.....	0%
	Paklitaksel	10%	6 m-cy 80 mg/m ² co tydzień (dawka jest na m ² – średnio u chorych z rakiem piersi 1,5-1,8)
	Docetaksel.....	0%
	Kapecytabina.....	20%	4-6 m-cy 2 500 mg/m ²
	Winorelbina (postać dożylna)..	0%
	Winorelbina (postać doustna)..	30%	p.o. 60 mg/m ²
	Pochodne platyny	10%	cisplatyna 25-50 mg/m ²
	Gemcytabina.....	30%	1250 mg/m ²
	Schematy wielolekowe ogółem ²²	0%	n.d.
Inne (jakie?)	
		(Razem 100%)	
Hormonoterapia	Tamoksyfen.....	5%	5 m-cy, 20 mg/dobę
	Fulwestrant.....	70%	6-7 m-cy/500 mg/mc
	Eksemestan.....	20%	5 m-cy/25 mg/dobę
	Octan megestrolu.....	5%	3 m-ce/ 20 ml
	Inne (jakie?)%
	Inne (jakie?)%
		(Razem 100%)	

²² Prosimy o wskazanie **schematów chemioterapii wielolekowych** w tabeli na następnej stronie, o ile takie są stosowane w analizowanej populacji

Poniżej w tabeli przedstawiono schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Prosimy o wskazanie **schematów wielolekowych**, które stosowane są w analizowanej populacji w **2. linii leczenia** w ramach chemioterapii wskazanej w przez Panią/Pana w części a) w przypadku uzyskania dłuższej odpowiedzi na leczenie 1. linii (PFS > 6 miesięcy).

Udzielając odpowiedzi na pytanie, za 100% proszę przyjąć chore stosujące schematy wielolekowe, wskazane w tabeli powyżej. Jeżeli odsetek chorych stosujących tego rodzaju terapię wynosi 0%, prosimy przejść do następnego pytania. Oznaczenia skrótów umieszczono pod tabelą.

Schemat wielolekowy	Leki i dawki w schematach wielolekowych	Średni czas terapii w miesiącach	Odsetek chorych stosujących dany schemat wśród chorych leczonych <u>schematami wielolekowymi</u>
AC	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
EC	EPI 75 mg/m ² + CTX 600 mg/m ²		
FAC	FU 500 mg/m ² + DOX 50 mg/m ² + CTX 500 mg/m ²		
CMF	CTX 100 mg/m ² + MTX 40 mg/m ² + FU 600 mg/m ²	4 m-ce	10%
AT	DOX 50 mg/m ² + DXL 75 mg/m ²		
AP	DOX 50 mg/m ² + PXL 175 mg/m ²		
NA	VRB 25 mg/m ² + DOX 50 mg/m ²		
NF	VRB 25 mg/m ² + FU 500 mg/m ²	4 m-ce	15%
DC	DXL 75 mg/m ² + kapecytabina 950 mg/m ² (2x dziennie)		
PG	PXL 175 mg/m ² + GEM 1250 mg/m ²	6 m-cy	5%
NF2	VRB 25 mg/m ² + FU 750 mg/m ²		
VRB + kapecytabina*	VRB 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	4-6 m-cy	70%
inny			
RAZEM			100%

Oznaczenia skrótów: CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; MTX – metotretsat; PXL – paklitaksel; VRB – winorelbina; GEM – gemcytabina; * - inny schemat złożony z leków doustnych

5. Prosimy o wskazanie technologii medycznych stosowanych w analizowanej populacji w ramach leczenia wspomagającego w okresie dożywnym (1. i kolejne linie leczenia). W przypadku, gdy udzielenie takich odpowiedzi byłoby niemożliwe, prosimy o zaznaczenie do jakiego okresu odnoszą się Pani/Pana odpowiedzi. Odsetki nie muszą sumować się do 100%.

Leczenie/procedury wspomagające	Średni czas terapii w miesiącach, dawkowanie	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię
Kwas zoledronowy	15 m-cy	50%
Kwas pamidronowy	20 m-cy – 90 mg	70%
Kwas klodronowy	4 m-ce	20%
Pegfilgrastym	5 m-cy	30-4%
Filgrastym	5 dni	30%
Teleradioterapia paliatywna	5 dni	70%
.....	%

Okres:.....

7. Ile czasu trwa leczenie terminalnej fazy choroby nowotworowej w analizowanej populacji? (liczba miesięcy)od 1-3 mc.....
8. W jakich warunkach odbywa się leczenie terminalnej fazy choroby? Prosimy wskazać odsetek, który odnosi się do czasu trwania terminalnej fazy choroby, **np. w oddziale stacjonarnym: 0% - brak hospitalizacji, 100% chory przebywa cały czas w szpitalu.**
- ⊗ w domu pod opieką hospicjum domowego.....40%,
 - ⊗ w hospicjum stacjonarnym.....30%,
 - ⊗ w oddziale szpitalnym.....20-30%,
 - ⊗ w domu pomocy społecznej.....2%
- (Odsetki powinny sumować się do 100%)
9. Jakie technologie medyczne stosowane są w leczeniu chorych w terminalnej fazie choroby? Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie oraz uzupełnienie poniższej tabeli

Technologia medyczna	Odsetek chorych, u których stosuje się terapię	Dodatkowe pytanie	Odpowiedź
Leczenie żywieniowe	...30.....%	Czas leczenia	...3 mc.....
Radioterapia paliatywna	80.....%	Dawka Gy / liczba hospitalizacji związanych z radioterapią	Zależy czy jest to napromieniany kregostęp czy mózgowie ok 8Gy...- 10 Gy dawka całkowita / od 1 do 5 dni
Leczenie przeciwbólowe	80-100%	Substancje / dawkowanieleki z drabiny analgencycznej.....
Opieka psychologa	...30-60.....%	Częstość wizyt (na miesiąc)	Nie wiem..... /
Rehabilitacja50.%	Rodzaj zabiegów / częstość zabiegów (na miesiąc)	Masaze limfatyczne..... /
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne (jakie?)%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

(odsetki nie muszą sumować się do 100%)

6. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia nasilenia), wywołanych przez terapie onkologiczne stosowane obecnie w ramach 1. i 2. linii leczenia (wymienione w punktach 3., 4b. i 4c.) u chorych, które w niniejszej ankiecie stanowią populację docelową.


Działanie niepożądane	Leki stosowane w ramach <u>leczenia działań niepożądanych</u> (najczęściej stosowane leki objawowe wraz z odsetkami chorych, które je stosują; możliwość podania kilku terapii objawowych w każdym z działań niepożądanych)	Dawkowanie leku objawowego	Czas leczenia objawowego	Liczba wizyt lekarskich z powodu leczenia jednego epizodu działania niepożądanego
Niedokrwistość	Przetaczanie masy erytrocytarnej Erytropoetyna			
Małopłytkowość	Przetaczanie masy płytkowej w przypadku głębokiej trombopenii			
Neutropenia	Hemopoetyczne czynniki wzrostu			2-3 wizyt
Gorączka neutropeniczna	Różne antybiotyki – 100% Hemopoetyczne czynniki wzrostu 60-80% Niesterydowe leki przeciwzapalne 8-100%	7-14 dni		Hospitalizacja
Nudności	Profilaktyka nudności i wymiotów dotyczy 80-100% chorych: Ondansestron®	8-32 mg/dobę	1-5 dni przed i po chemioterapii	
Wymioty	Profilaktyka nudności i wymiotów dotyczy 80-100% chorych: Ondansestron®	8-32 mg/dobę	1-5 dni przed i po chemioterapii	
Biegunka	Loperamid®		5-10 dni	2-3 wizyt

13. Spis tabel





Tabela 1. Dane dotyczące liczby zachorowań z KRN	17
Tabela 2. Parametry uwzględnione w szacowaniu populacji chorych na zaawansowanego raka piersi zgodnej z ChPL Afinitor®	19
Tabela 3. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	24
Tabela 4. Odsetek chorych z nawrotem w trakcie terapii uzupełniającej.....	30
Tabela 5. Oszacowanie populacji docelowej	32
Tabela 6. Oszacowanie udziałów w rynku ewerolimusu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji.....	35
Tabela 7. Udziały w rynku technologii medycznych uwzględnionych w analizie	35
Tabela 8. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w analizowanym wskazaniu	35
Tabela 9. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	37
Tabela 10. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach	37
Tabela 11. Mediany uwzględnione w modelu dla FULV i TAM	38
Tabela 12. Ceny eksemestanu uwzględnione w analizie (PLN).....	39
Tabela 13. Ceny fulwestrantu uwzględnione w analizie (PLN)	40
Tabela 14. Ceny tamoksyfenu uwzględnione w analizie (PLN)	40
Tabela 15. Koszt za miligram leków stosowanych w hormonoterapii (PLN).....	41
Tabela 16. Dawkowanie technologii medycznych stosowanych w ramach hormonoterapii.....	41
Tabela 17. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	41
Tabela 18. Cena leku Afinitor® (ewerolimus)	43
Tabela 19. Cena leku Afinitor® (ewerolimus) z uwzględnieniem RSS (PLN).....	43
Tabela 20. Koszt za miligram ewerolimusu (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	44
Tabela 21. Dawkowanie schematu EVE+EXE	46
Tabela 22. Koszt EVE+EXE w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	46
Tabela 23. Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii	47

Tabela 24. Odsetki chorych stosujących wybrane technologie medyczne w II linii leczenia w ramach hormonoterapii w zależności od leków stosowanych w I linii leczenia	48
Tabela 25. Koszt II i kolejnych linii hormonoterapii	48
Tabela 26. Miesięczny koszt chemioterapii w II linii i kolejnych liniach leczenia.....	49
Tabela 27. Miesięczny koszt leczenia wspomagającego	50
Tabela 28. Założenia dotyczące podania leków	52
Tabela 29. Koszt podania w ramach porady ambulatoryjnej	53
Tabela 30. Koszt podania leków	53
Tabela 31. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramieniu EVE+EXE	54
Tabela 32. Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią lub chemioterapią	55
Tabela 33. Koszt monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią i chemioterapią	56
Tabela 34. Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego.....	56
Tabela 35. Całkowite miesięczne koszty różniące, z perspektywy wspólnej.....	57
Tabela 36. Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].....	59
Tabela 37. Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].....	60
Tabela 38. Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].....	61
Tabela 39. Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej [REDACTED].....	61
Tabela 40. Koszty ponoszone w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej [REDACTED].....	62
Tabela 41. Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].....	62
Tabela 42. Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED].....	62

Tabela 43. Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej ██████████	..62
Tabela 44. Koszty ponoszone na lek Afinitor® w terapii EVE+EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej ██████████63
Tabela 45. Koszty ponoszone w terapii EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)63
Tabela 46. Koszty ponoszone w terapii EXE w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)63
Tabela 47. Koszty ponoszone w terapii TAM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)64
Tabela 48. Koszty ponoszone w terapii TAM w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)64
Tabela 49. Koszty ponoszone w terapii FULV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)64
Tabela 50. Koszty ponoszone w terapii FULV w zależności od roku rozpoczęcia leczenia w perspektywie wspólnej (PLN)64
Tabela 51. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet65
Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS68
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS68
Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS69
Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS70
Tabela 56. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych74
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego ██████████76
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego ██████████78
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej ██████████80

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej 	83
Tabela 61. Aspekty społeczne i etyczne	87
Tabela 62. Zachorowalność na raka piersi w populacji kobiet w Polsce (dane historyczne i prognoza)	92
Tabela 63. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	97

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	16
Rysunek 2. Liczba chorych z rakiem nerkowokomórkowym, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	23
Rysunek 3. Liczba nowych zachorowań na raka piersi wśród kobiet w Polsce (dane historyczne i prognoza)	26
Rysunek 4. Schemat oszacowania populacji docelowej	31
Rysunek 5. Udział chorych rozpoczynających terapię EVE+EXE w kolejnych miesiącach	58
Rysunek 6. 	72
Rysunek 7. 	72
Rysunek 8. 	73
Rysunek 9. 	73

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 80/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinibum) kaps. Twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4), Warszawa*
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-9/2013, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Afinitor (ewerolimus) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”*
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/105/AWA/105_AWA_OT_4351_9_Afinitor_rak_piersi_2013.07.09.pdf
4. Barron J. J., Cziraky M. J., Weisman T., Hicks G. D., *HER2 TESTING AND Subsequent Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in a Managed Care Environment*, *The Oncologist* 2009, 14: 760-768
5. Beck J. T., Hortobagyi G., Campone M. i in., *Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer in BOLERO-2*, *Breast Cancer Res Treat* 2014, 143: 459-467
6. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C., i in., *Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)*, *Lancet* 2012, 13(4), pp. e148-60.

7. Centrum Onkologii, Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 10.03.2015 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ansyn® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symex® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Symletrol® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin Teva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslodex® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Novaldex® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupogen® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinoreblin Strides® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji

21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
22. Cardoso F., Costa A., Norton L., i in. *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. *Annals of Oncology* 2014; 25, pp. 1871-1888.
23. Dane dostarczone przez Zamawiającego
24. Dane refundacyjne NFZ za rok 2015, <http://www2.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
25. ██████████ *Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*
26. Forbes J., Cuzick J., Buzdar A., i in., *Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial*, Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, *Lancet Oncol.* 2008 Jan; 9(1):45-53
27. Halfdanarson T. R., Rabe K. G., Rubin J., Petersen G.M., *Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival*, *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1727-33
28. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 02.01.2015)
29. Jassem J., Krzakowski M., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak piersi*, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2013
30. ██████████ *Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu*

niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej – analiza ekonomiczna

31. Krzakowski M. *Rak nerkowokomórkowy – ewolucja systemowego leczenia*. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, 3(suplement A): A11-A18
32. Krzyżak M., Maślach D., Juczevska M. i in., *Stopień zaawansowania raka piersi wśród kobiet w województwie podlaskim w latach 2001-2002 – badania populacyjne* Probl. Hig. Epidemiol. 2010, 91(1): 83-86
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Advanced breast cancer (update) diagnosis and treatment*, 2014. <http://guidance.nice.org.uk/cg81>
34. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer*, version 3.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (data dostępu: 15.01.2015 r.)
35. Niwińska A., *Przerzuty raka piersi do mózgu – nowe podejście terapeutyczne*, Journal of Oncology, 2009, volume 59, Number 6, 464-470
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
37. Paridaens R, Dirix L, Beex L, i in., *Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control*, Clinical breast cancer, 2000, 1 Suppl 1(12): S19-21
38. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi - współczesny stan wiedzy*, Współczesna Onkologia 2005, 9(9): 371–379
39. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)

-
40. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
 41. Rakha E., Pinder S., Bartlett J., *Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer*, J Clin Pathol 2015, 68:93-99
 42. Raport AOTM ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Raport Nr: AOTM-OT-0384), *Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu pacjentów z rakiem nerki*, Warszawa, lipiec 2011
 43. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
 44. Rekomendacja nr 80/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist, po 28 szt.) oraz Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist, po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)
 45. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny 2014*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>
 46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 47. Rugo H., Pritchard K., Gnant M. i in., *Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to letrozole or anastrozole: long-term efficacy and safety results of the BOLERO-2 trial*. 8th European Breast Cancer Conference, 21-24.03.2012

48. Sharma P., Sail K., Delea T., i in., *Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US*, Commun Oncol 2013; 10:74-81
49. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
50. Stelmach A., Wysocki P., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.: Rak nerki*
51. U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults): <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf> (dostęp online 19.03.2015)
52. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
54. Wysocki P., Krzemieniecki K., Drosik K. i wsp., *Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, 6(4): s. 143-152
55. Zarządzenie Nr 73/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
56. Zarządzenie Nr 74/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
57. Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień

-
58. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 59. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza z późniejszymi zmianami
 60. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii z późniejszymi zmianami
 61. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami
 62. Zarządzenie Nr 85/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2014 r. w sprawie warunków realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z późniejszymi zmianami