

# *Herceptin<sup>®</sup>i.v. (trastuzumab)*

*w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu*

*Analiza wpływu na budżet*

**Wersja 1.0**

**Kraków 2017**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

\* - autor do korespondencji: [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 marca 2017 r.**

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Wyszczególnienie założeń na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet	4
Wykaz skrótów .....	4
1 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	4
1.1 Cel.....	4
1.2 Metodyka .....	4
1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych .....	4
1.4 Perspektywa analizy .....	4
1.5 Horyzont czasowy.....	4
1.6 Porównywane scenariusze .....	4
1.7 Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	4
1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	4
1.9 Oszacowanie liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	4
1.10 Struktura udziałów pertuzumabu.....	4
1.11 Analiza kosztów .....	4
1.11.1 Oszacowanie średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego.....	4
1.11.2 Masa ciała i powierzchnia ciała .....	4
1.11.3 Koszt terapii P+T(i.v.)+CTH .....	4
1.11.4 Koszt terapii T(s.c.) + CTH.....	4
1.11.5 Podsumowanie analizy kosztów.....	4
1.12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia .....	4
1.13 Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowania i prognoz w analizie wpływu na budżet .....	4
1.14 Wyniki analizy wpływu na budżet .....	4
1.14.1 Wariant podstawowy .....	4
1.14.2 Wyniki analizy wrażliwości .....	4
1.15 Dyskusja i ograniczenia analizy.....	4
1.16 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	4
1.17 Aspekty etyczne i społeczne .....	4

1.18	Wnioski końcowe .....	4
2	Piśmiennictwo .....	4
3	Załączniki .....	4
3.1	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii raka piersi	4
3.1.1	Dokсорubicyна .....	4
3.1.2	Cyklofosfamid .....	4
3.1.3	Paklitaksel .....	4
3.1.4	Docetaksel .....	4
3.1.5	Fluorouracyl .....	4
3.1.6	Epirubicyna .....	4
3.2	Oszacowanie kosztów przepisania i podania leków .....	4
3.3	Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków – dane z bazy NFZ .....	4
3.4	Oszacowanie kosztów terapii P + T(s.c.) + CTH .....	4
3.5	Analiza wrażliwości – charakterystyka wariantów .....	4
3.5.1	Cena leku Perjeta® zwiększona o 5% - wariant I .....	4
3.5.2	Cena leku Perjeta® zwiększona o 5% - wariant II .....	4
3.5.3	Uwzględnienie kosztów nawrotu raka piersi - wariant III .....	4
3.5.4	Liczebność populacji docelowej na podstawie <i>AWA Afinitor 2016</i> – wariant IV .....	4
3.5.5	Liczebność populacji docelowej na podstawie <i>KRN 2014</i> – wariant V .....	4
3.5.6	Uwzględnienie korekty o liczbę rzeczywiście leczonych w programie - wariant VI .....	4
3.5.7	Struktura udziałów – wariant VII .....	4
3.5.8	Alternatywna masa ciała z badania <i>NeoSphere</i> – wariant VIII .....	4
3.5.9	Alternatywna masa ciała z <i>NICE 2016</i> – wariant IX .....	4
3.5.10	Alternatywna udziały terapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym– wariant X. 4	4
3.5.11	Alternatywna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego – wariant XI, wariant XII .....	4
3.6	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	4
3.7	Spis tabel .....	4
3.8	Spis wykresów .....	4

## Streszczenie

### ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

#### Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab do podawania dożylnego) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

#### Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Herceptin® została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Herceptin® do podawania dożylnego.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Perjeta® (pertuzumab) jest finansowany wyłącznie we wskazaniu obejmującym leczenie zaawansowanego raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (nie jest natomiast finansowany w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi) oraz nowym (stan w którym minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Perjeta® – wówczas pertuzumab będzie refundowany we wskazaniu obejmującym zarówno leczenie zaawansowanego raka piersi jak i leczenie neoadjuwantowe raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50).”).

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2018 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta®, pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*ChPL Perjeta® 2016*).

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy (2018-2022) oszacowano na podstawie danych dotyczących prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2016 oraz prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do roku 2016 z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (*MPZ 2015*).
- Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu również została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (*MPZ 2015*).
- Dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni) zostały zdefiniowane na pod-

stawie publikacji *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*.

- Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (rak operacyjny + miejscowo zaawansowany + zapalny) zaczerpnięto z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę „Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi” (*Roche 2016*).
- Rozkład stopni zaawansowania ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek z badań *NeoSphere* oraz *Tryphaena*.

Aktualnie w wykazie leków refundowanych znajduje się jedna prezentacja produktu leczniczego Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, kod EAN 5902768001006. Finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Perjeta® jest realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).” (*MZ 23/02/2017*) w leczeniu zaawansowanego raka piersi.

Wnioskowane jest przyjęcie instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Perjeta® stosowanego w terapii neoadjuwantowej:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej, parametrami demograficzno-klinicznymi leczonej kohorty i długością terapii neoadjuwantowej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ zmiany ceny produktu Perjeta® na całkowite i inkrementalne wydatki płatnika. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono obliczenia w wariantach skrajnych (wchodzących w skład analizy wrażliwości):

- maksymalne inkrementalne wydatki płatnika (zakładającym maksymalne oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z AWA Afinitor 2016);
- minimalne inkrementalne wydatki płatnika (udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem zaczerpnięto z NICE 2016: P + T(i.v.) + CTH: 85%; P + T(s.c.) + CTH: 15%)

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym prognozowana roczna liczebność populacji docelowej wynosi 1 649 (Rok 1), 1 664 (Rok 2), 1 680 (Rok 3) oraz 1 696 (Rok 4) w pierwszych czterech latach refundacji produktu Perjeta®.

### Analiza podstawowa

### Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted content]

### Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

### Analiza wrażliwości; analiza wariantów skrajnych

### Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

**P**ozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perjeta® spowoduje wzrost wydatków płatnika łącznie o około 95,2 mln zł w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (lata 2018-2019) oraz o około 102,1 mln zł w okresie obowiązywania drugiej decyzji refundacyjnej (lata 2020-2021) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu RSS. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem leku w stosunku do alternatywnych schematów leczenia.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.



## Wyszczególnienie założeń na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Populacja docelowa</b> (Rozdział 1.7)</p>	<p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta, pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (<i>ChPL Perjeta® 2016</i>).</p>
<p><b>Oszacowanie liczebności populacji docelowej</b> (Rozdział 1.7)</p>	<p>W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy (2017-2021) oszacowano na podstawie danych dotyczących prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2016 oraz prognozowanej zmiany liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do roku 2016 z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (<i>MPZ 2015</i>).</li> <li>• Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu również została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (<i>MPZ 2015</i>).</li> <li>• Dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni) zostały zidentyfikowane w publikacjach <i>Barron 2009</i> oraz <i>Bilous 2012</i>.</li> <li>• Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (rak operacyjny + miejscowo zaawansowany + zapalny) zaczerpnięto z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę „Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi” (<i>Roche 2016</i>).</li> <li>• Rozkład stopni zaawansowania ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek z badań <i>NeoSphere</i> oraz <i>Tryphaena</i>.</li> </ul>
<p><b>Założenie dotyczące refundacji</b> (Rozdział 1.3)</p>	<p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Perjeta®:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa limitowa: nie wnioskuje się o zmianę jakichkolwiek uwarunkowań w grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”.</li> <li>• Cena zbytu netto: 11 200,00 zł</li> <li>• Urzędowa cena zbytu: 12 096,00 zł</li> <li>• Cena hurtowa: 12 700,80 zł</li> <li>• Limit finansowania: 12 700,80 zł</li> <li>• Poziom odpłatności: Bezpłatnie</li> </ul>
<p><b>Instrument dzielenia ryzyka</b> (Rozdział 1.3)</p>	<p>[Redacted content]</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie

**Perspektywa analizy**  
(Rozdział 1.4)

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy płatnika znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMIT 2016). Wobec czego ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

**Horyzont czasowy**  
(Rozdział 1.5)

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMIT 2016). W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Perjeta® w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych pertuzumabu na wykazie leków refundowanych w Polsce. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2018 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.

**Porównywane scenariusze**  
(Rozdział 1.6)

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Perjeta® (pertuzumab) jest finansowany wyłącznie we wskazaniu obejmującym leczenie zaawansowanego raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, natomiast nie jest finansowany w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Perjeta®, wówczas pertuzumab będzie refundowany we wskazaniu obejmującym zarówno leczenie zaawansowanego raka piersi jak i leczenie neoadjuwantowe raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50).”.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Ocena kosztów i użytych zasobów</b> (Rozdział 1.11)</p>	<p>W analizie kosztów przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), przy czym – ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne dla obu rozważanych perspektyw.</li> <li>➤ Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużytych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie wykorzystano z następujących aktów prawnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<i>Ustawa 2011</i>);</li> <li>• Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (<i>MZ 23/02/2017</i>);</li> <li>• Zarządzenie nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (<i>NFZ 14/2017</i>)</li> </ul> </li> <li>➤ W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z podaniem leków wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012 (<i>Kozierkiewicz 2013</i>).</li> <li>➤ Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2017 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego oraz w zakresie chemioterapii, wynosi 52 zł.</li> <li>➤ Kalkulację kosztów jednostkowych leków przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.</li> <li>➤ Zarówno w wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka jak i w wariantcie z jego uwzględnieniem przedstawiono ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz katalogu chemioterapii, oszacowane na podstawie rzeczywistej wartości refundacji, oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie od stycznia do listopada 2016 roku (<i>NFZ 23/02/2017</i>). Założono, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka. Ceny jednostkowe refundowanych preparatów oraz szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1).</li> <li>➤ Wyjątkiem są substancje czynne: pertuzumab, trastuzumab <i>i.v.</i> oraz trastuzumab <i>s.c.</i>, dla których uwzględniono ceny efektywne zgodne z obecnie obowiązującym instrumentem dzielenia ryzyka; dane te otrzymano od wnioskodawcy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w schematach leczenia P + T(<i>s.c.</i>) + CTH oraz P +T(<i>i.v.</i>) + CTH w wariantcie bez RSS</li> <li>• w schematach leczenia T(<i>s.c.</i>) + CTH oraz T(<i>i.v.</i>) + CTH w wariantcie z RSS oraz bez RSS.</li> </ul> </li> <li>➤ Dostęp do zapisów niejawnego RSS dla tych leków był możliwy ze względu na fakt, że wnioskodawca jest jednocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla tych leków (Perjeta®, Herceptin® 150 mg, Herceptin® 600 mg).</li> <li>➤ Cenę efektywną produktu Perjeta®, Herceptin® 150 mg oraz Herceptin® 600 mg, zgodną z nowym aktualnie proponowanym RSS, otrzymaną od wnioskodawcy uwzględniono <ul style="list-style-type: none"> <li>• w schematach leczenia P + T(<i>s.c.</i>) + CTH oraz P +T(<i>i.v.</i>) + CTH w wariantcie z RSS.</li> </ul> </li> <li>➤ Oszacowanie średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego wykonano w oparciu o bazę danych <i>Kozierkiewicz 2013</i>.</li> <li>➤ Powierzchnię ciała chorych na raka piersi zaczerpnięto z analizy ekonomicznej <i>Attard</i></li> </ul>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>2014;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Masę ciała chorych na raka piersi oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.</li> </ul>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdziały 0-1.11).

## Wykaz skrótów

<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna
<b>CTH</b>	Chemioterapia neoadjuwantowa
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PPP</b>	Perspektywa płatnika publicznego
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka

# Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

## 1.1 Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Herceptin® i.v. (trastuzumab, T) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem (P) i chemioterapią (CTH) w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Perjeta® została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Herceptin® do podawania dożylnego.

## 1.2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla pertuzumabu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji pertuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Perjeta®.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej, parametrami demograficzno-klinicznymi leczonej kohorty i długością terapii neoadjuwantowej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ zmiany ceny produktu Perjeta® na całkowite i inkrementalne wydatki płatnika (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 1.14.2).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel® 2016.

### 1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Aktualnie w wykazie leków refundowanych znajduje się jedna prezentacja produktu leczniczego Perjeta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, kod EAN 5902768001006.

Finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Perjeta® jest realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50).” (MZ 23/02/2017) w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W chwili obecnej pertuzumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej „1147.0, Pertuzumab”, gdzie podstawą limitu jest produkt Perjeta® (kod EAN: 5902768001006).

Aktualnie, w związku z refundacją produktu Perjeta®, cena hurtowa w wykazie leków refundowanych (oraz wysokość limitu refundacji) wynosi 12 700,80 zł.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Perjeta® (leczenie neoadjuwantowe dorosłych chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu), wnioskowane warunki refundacji przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również aktualne warunki finansowania produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) stosowanego w skojarzeniu z pertuzumabem i chemioterapią w ramach terapii neoadjuwantowej raka piersi.



Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.

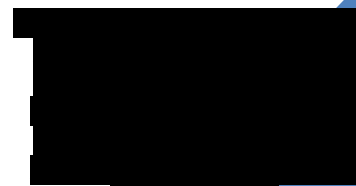
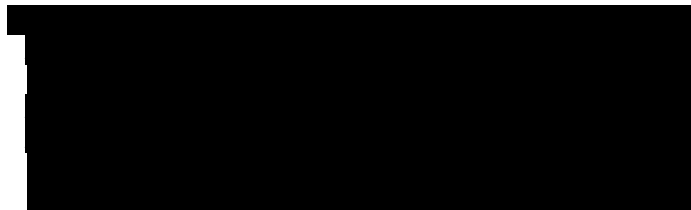
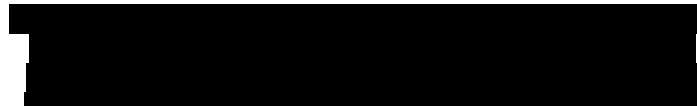
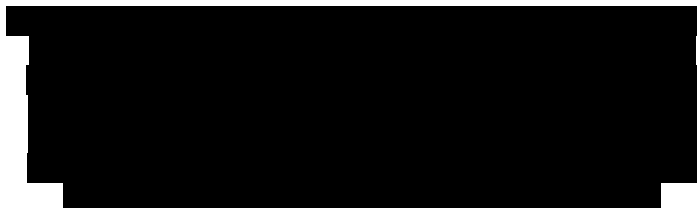
Skład od waru- nków w re- fu- ndacji	Produkt leczniczy		
Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919	
Podmiot odpowi- edzialny	ROCHE	ROCHE	ROCHE
Grupali- mitowa 1	1147.0, Pertuzumab	1082.0, Trastuzumabum	1082.0, Trastuzumabum

Składowa wartość refundacji	Produkt leczniczy		
Cena brutto <sup>1</sup>	Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919
Urządowa cena brutto <sup>1</sup>	11 200,00 zł	6 750,00 zł	2 480,00 zł
Cena hurtowa <sup>1</sup>	12 096,00 zł	7 290,00 zł	2 678,40 zł
Cena hurtowa <sup>1</sup>	12 700,80 zł	7 654,50 zł	2 812,32 zł

Skł ad o wa wa ru nk ó w re- fu nd acj i	Produkt leczniczy		
Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncen- tratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919	
Li mi t fi- na ns ow ani a za op ak ow ani e je dn os tk ow e <sup>1</sup>	12 700,80 zł	7 654,50 zł	2 812,32 zł

Skł ad o wa wa ru nk ó w re- fu nd acj i	Produkt leczniczy		
Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919	

Ob  
ec  
ni  
e  
ob  
ow  
ią-  
zu-  
ją-  
cy  
m  
ak  
sy  
m  
al-  
ny  
ko  
szt  
NF  
Z,  
z u  
wz  
glę  
dn  
ie  
ni  
e  
m  
ob  
ec  
ni  
e  
ob  
cy

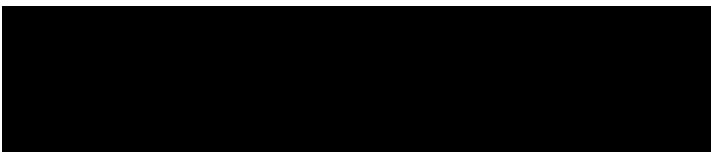


Składowa wartość refundacji	Produkt leczniczy		
Kategoria dostępnosci re-fundacyjne <sup>1</sup>	Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919
Poziomoci	Lek dostępny w programie lekowym (załącznik B.9.) <sup>2</sup>	Lek dostępny w programie lekowym (załącznik B.9.) <sup>2</sup>	Lek dostępny w programie lekowym (załączniki B.9. i B.58.) <sup>2</sup>
	Bezpłatnie	Bezpłatnie	Bezpłatnie

Skł ad o wa wa ru nk ó w re- fu nd acj i	Produkt leczniczy		
<p>Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006</p>	<p>Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037</p>	<p>Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncen- tratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919</p>	
W ni os ko wa ne wa ru nki do ty- cz ąc e gr up li mi to wy ch	<p>Nie wnioskuję się o zmianę jakichkolwiek uwarunkowań w grupie limi- towej „1147.0, Pertuzumab”.</p>	<p>nie dotyczy</p>	<p>nie dotyczy</p>

Składowa wartość nerkowa refundacji	Produkt leczniczy		
Perjeta, pertuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001006	Herceptin, trastuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg, 1 fiol. kod EAN 5902768001037	Herceptin, trastuzumabu, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol. po 15 ml kod EAN 5909990855919	

Pr  
op  
on  
ow  
an  
y  
in-  
str  
u  
m  
en  
t  
dzi  
ele  
nia  
ry-  
zy  
ka  
(R  
SS)  
w  
ra  
m  
ac  
h  
wn  
io-  
sk  
ow  
an  
eg  
o  
ob  
ic



<sup>1</sup> w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 23/02/2017).

<sup>2</sup> Załącznik B.9. dotyczy programu lekowego „LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C 50)”; Załącznik B.58. dotyczy programu lekowego „LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA ŻOŁĄDKA (ICD-10 C16)” (MZ 23/02/2017).



## 1.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy płatnika znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec czego ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

## 1.5 Horyzont czasowy

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*). W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Perjeta® w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych pertuzumabu na wykazie leków refundowanych w Polsce. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2018 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.

## 1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Perjeta® (pertuzumab) jest finansowany wyłącznie we wskazaniu obejmującym leczenie zaawansowanego raka piersi w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, natomiast nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi (*MZ 23/02/2017*).

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Perjeta®, wówczas pertuzumab będzie refundowa-

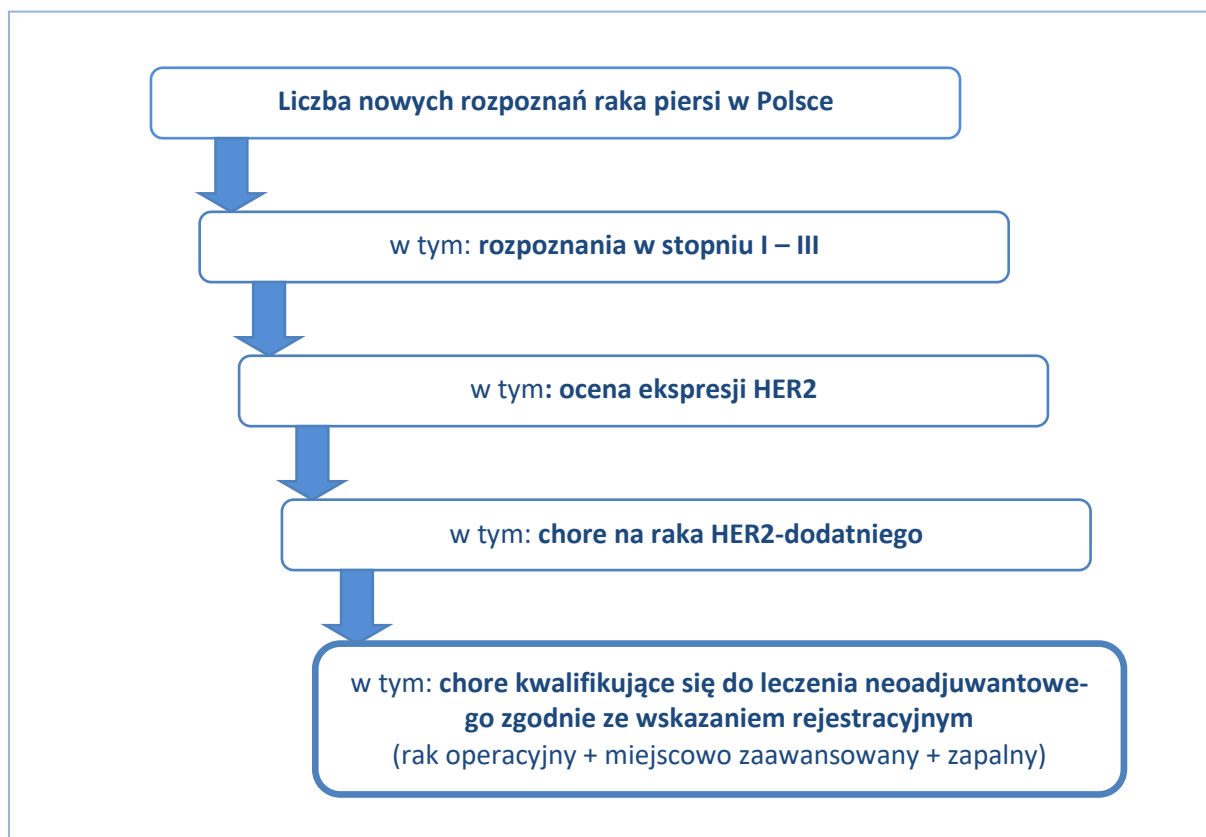
ny we wskazaniu obejmującym zarówno leczenie zaawansowanego raka piersi jak i leczenie neoadjuwantowe raka piersi w ramach programu lekowego.

## 1.7 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta, pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*ChPL Perjeta® 2016*).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla pertuzumabu stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi wykonano zgodnie z poniższym schematem.

Wykres 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii pertuzumabem we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego raka piersi.



W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- Liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy (2018-2022) oszacowano na podstawie danych dotyczących prognozowanej liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2016 oraz prognozowanej zmiany

liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do roku 2016 z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (MPZ 2015).

- Struktura zachorowań w podziale na stadium rozwoju nowotworu również została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (MPZ 2015).
- Dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni) zostały zidentyfikowane w publikacjach *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*.
- Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (rak operacyjny + miejscowo zaawansowany + zapalny) zaczerpnięto z niepublikowanego badania dostarczonego przez wnioskodawcę „Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi” (*Roche 2016*).
- Rozkład stopni zaawansowania ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek z badań *NeoSphere* oraz *Tryphaena*.

Liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce zaczerpnięto z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, gdzie uwzględniono rozpoznania onkologiczne z zakresu nowotworów złośliwych. W tym opracowaniu, w celu określenia liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów onkologicznych w latach 2010-2012 wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), które zostały uzupełnione o informacje sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Należy podkreślić, że działanie to nie polegało na bezkrytycznym połączeniu ww. zbiorów, z bazy KRN wyłączeni zostali pacjenci, którzy mimo wpisu pierwszorazowego zostali, na podstawie udzielonych im świadczeń, zakwalifikowani jako pacjenci rozpoznani w latach wcześniejszych (tzn. *follow-up*). Natomiast z bazy NFZ wyłączeni zostali pacjenci, którzy byli sprawozdani z innym nowotworem niż w bazie KRN (nadrzędność bazy KRN nad bazą NFZ). Z tej grupy również zostali wyłączeni pacjenci, których ścieżka leczenia nie była adekwatna dla leczenia nowo zdiagnozowanego pacjenta z danym typem nowotworu. Informacje o ścieżce leczenia (obejmującej okres 365 dni od pierwszej daty pojawienia się w systemie) uwzględniały informacje o sprawozdanych procedurach wg ICD-9, sprawozdanych świadczeniach chemioterapii i radioterapii oraz informacje o zgonie pacjenta. Informacje uwzględnione w ścieżce leczenia posłużyły do oszacowania stadium zaawansowania nowotworu dla pacjentów, dla których nie było ono określone w bazie KRN (MPZ 2015). Zgodnie z tym dokumentem prognozowana liczba nowych przypadków nowotworów piersi w roku 2016 wyniosła 20 343. W następnym kroku oszacowania liczebności populacji nowozdiagnozowanych chorych na raka piersi w kolejnych latach horyzontu czasowego obliczono – na podstawie prognozowanej liczby nowych przypad-

ków nowotworów złośliwych w Polsce w 2016 i 2029 roku – roczny wzrost liczby nowych rozpoznaw raka piersi; wzrost wyniósł 0,9% rocznie (MPZ 2015).

Alternatywne dane dotyczące liczby nowych rozpoznaw raka piersi w Polsce zostały przedstawione w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów oraz w Analizie weryfikacyjnej do leku Afinitor (AWA Afinitor 2016). Zgodnie z najnowszymi danymi KRN 2014 liczba zachorowań na raka piersi w Polsce w 2014 roku wyniosła 17 506 przypadków. W AWA Afinitor 2016 przedstawiono dane dotyczące liczby nowych rozpoznaw raka piersi w Polsce raportowane przez NFZ z lat 2013-2015 w podgrupie kobiet w wieku powyżej 55 roku życia i wynosiły one kolejno 22 978, 23 662 oraz 22 070 pacjentek. Należy podkreślić, że dane KRN wskazują na mniejszą liczbę rozpoznaw (poziom raportowania zachorowalności na) raka w porównaniu do danych NFZ (AWA Afinitor 2016). W analizie wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto liczebność nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce na podstawie danych z AWA Afinitor 2016 oraz wyłącznie w oparciu o dane KRN 2014 (Rozdział 3.5.4).

W poniższej tabeli przedstawiono roczne liczby rozpoznaw nowych przypadków raka piersi w latach 2016-2022 przyjęte w wariacie podstawowym oraz w testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 3. Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce (prognoza na podstawie MPZ 2015)

Źródło	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Analiza podstawowa (MPZ 2015)	20 343	20 533	20 724	20 917	21 112	21 309	21 507
Analiza wrażliwości (KRN 2014)	17 834	18 000	18 168	18 337	18 508	18 681	18 855
Analiza wrażliwości (AWA Afinitor 2016)	24 105	24 330	24 557	24 785	25 016	25 250	25 485

Należy zauważyć, że w analizie podstawowej przyjęto najbardziej wiarygodne oszacowanie liczebności nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce wykonane w oparciu o MPZ 2015, gdzie wykorzystano dane KRN uzupełnione przez informacje sprawozdawcze NFZ. Prognoza wykonana wyłącznie w oparciu o dane KRN wydaje się zaniżać liczbę nowych przypadków, gdyż na podstawie innych źródeł można stwierdzić, że rzeczywista liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi jest wyższa: AWA Afinitor 2016, MPZ 2015. Z kolei oszacowanie przedstawione w AWA Afinitor wydaje się zawyżać liczbę chorych, a dodatkowo nie jest znana dokładna metodologia oszacowania tych wartości.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym do leczenia neoadjuwantowego kwalifikować się będą pacjentki spośród chorych na raka piersi z rozpoznaniem w stopniu od II do III (w szczególności: chore na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu; zobacz Tabela 7, str. 4.) Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (MPZ 2015). W poniższej tabeli zaprezentowane szczegółowe dane dotyczące stopnia w którym diagnozowany był rak piersi w Polsce w 2012 roku.

Tabela 4. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015).

Województwo	Liczba rozpoznania raka piersi	Odsetki z rozpoznaniem w stopniu:				Liczba pacjentów z rozpoznaniem w stopniu:			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
opolskie	447	5%	65%	19%	11%	22	291	85	49
lubuskie	495	7%	52%	29%	12%	35	257	144	59
podlaskie	509	4%	50%	31%	15%	20	255	158	76
świętokrzyskie	577	15%	38%	24%	23%	87	219	138	133
warmińsko-mazurskie	676	9%	44%	32%	15%	61	297	216	101
podkarpackie	866	10%	46%	26%	18%	87	398	225	156
zachodniopomorskie	945	11%	59%	16%	14%	104	558	151	132
lubelskie	966	10%	43%	32%	15%	97	415	309	145
kujawsko-pomorskie	1 066	7%	50%	29%	13%	75	533	309	139
pomorskie	1 242	11%	43%	29%	17%	137	534	360	211
łódzkie	1 454	17%	38%	27%	17%	247	553	393	247
małopolskie	1 465	8%	50%	29%	14%	117	733	425	205
dolnośląskie	1 505	24%	34%	26%	15%	361	512	391	226
wielkopolskie	1 750	10%	47%	32%	11%	175	823	560	193
śląskie	2 487	10%	39%	35%	15%	249	970	870	373
mazowieckie	3 022	12%	45%	30%	13%	363	1 360	907	393
<b>Polska*</b>	-	-	-	-	-	<b>2 235</b>	<b>8 707</b>	<b>5 642</b>	<b>2 838</b>

\* różnica w liczebności pacjentów z rozpoznaniem raka piersi w Polsce ogółem (suma liczby rozpoznania z poszczególnych województw) oraz w liczebności pacjentów z rozpoznaniem w poszczególnych stopniach wynika z niedokładnych/zaokrąglonych wartości odsetków z rozpoznaniem raka piersi w poszczególnych stopniach przedstawionych w MPZ 2015.

Łączna liczba rozpoznań raka piersi w 2012 roku wynosiła 19 422, z czego w stopniu od I do III łącznie zdiagnozowano 16 583 chorych, co stanowi 85,4% wszystkich rozpoznań raka piersi w 2012 roku.

*Tabela 5. Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III)*

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce	20 533	20 724	20 917	21 112	21 309	21 507
<i>Udział chorych na raka piersi z rozpoznaniem w stopniu I-III (MPZ 2015)</i>	85,4%					
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III	17 532	17 695	17 860	18 027	18 195	18 364

W następnym etapie oszacowania epidemiologicznego uwzględniono odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni). W tym celu wykorzystano dane dotyczące odsetka chorych, u których wykonywane są testy na ocenę statusu HER2 oraz odsetka chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego. Dane te zostały zidentyfikowane w publikacjach *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*.

Celem badania *Barron 2009* była ocena stopnia stosowania się lekarzy do wytycznych z 2001 roku, w zakresie wykonywania testów oceniających nadekspresję receptora HER2 u nowo zdiagnozowanych chorych z przerzutowym rakiem piersi. Na potrzeby badania przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej kobiet leczonych w trzech dużych ośrodkach z zachodniej i południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych z okresu od 1 czerwca 2005 roku do 30 lipca 2006 roku. Poszukiwano wyłącznie pacjentek z potwierdzonym rozpoznaniem raka piersi wg Klasyfikacji ICD-9. Następnie ustalano czy badanie HER2 zostało wykonane, a jeśli tak to jaki był jego wynik. Wśród 41 103 przeanalizowanych kartotek kobiet z rozpoznaniem raka piersi, 380 pacjentek spełniło szczegółowe kryteria kwalifikacji do analizy w ramach badania *Barron 2009*. W wyniku badania ustalono, że u 88% chorych (n = 335) został wykonany test oceniający nadekspresję receptora HER2 (*Barron 2009*).

Odsetek chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego ustalono w oparciu o badanie *Bilous 2012*. W Australii w okresie od sierpnia 2006 do września 2010 roku w ramach wieloośrodkowego, krajowego programu *The Australian In Situ Hybridization Program* (sponsor: Roche Products Pty Limited) przeprowadzono 53 402 badań ekspresji receptora HER2 metodą in situ (ISH). Test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego u 16,9% chorych w I-III stopniu zaawansowania (*Bilous 2012*). Wykorzystane źródła danych odnaleziono w ramach przeglądu wykonanego w ramach analizy wpływu na budżet produktu Perjeta® (*MAHTA 2013a*).

Tabela 6. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stadium I-III z nadekspresją receptora HER2.

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III	17 532	17 695	17 860	18 027	18 195	18 364
<i>W tym: udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2 (Barron 2009)</i>					88,0%	
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III, u których wykonano test oceniający nadekspresję receptora HER2	15 428	15 572	15 717	15 864	16 011	16 161
<i>W tym: udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego (Bilous 2012)</i>					16,9%	
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stopniu I-III z nadekspresją receptora HER2	2 607	2 632	2 656	2 681	2 706	2 731

Zgodnie z treścią wskazania zawartego w *ChPL Perjeta® 2016* oraz z proponowanym programem lekowym do leczenia neoadjuwantowego kwalifikowane będą chore na raka piersi miejscowo-zaawansowanego, zapalnego lub raka operacyjnego. Dane dotyczące udziałów chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zaczerpnięto z wyników badania dostarczonego przez wnioskodawcę mającego na celu analizę procesu diagnostyczno-terapeutycznego chorych na HER2-dodatniego raka piersi przed rozpoczęciem terapii antyHER2 w Polsce (*Roche 2016*). [REDACTED]

Tabela 7. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w populacji chorych na raka piersi w stopniu I-III (*Roche 2016*).

Stadium	Stopień	Cechy nowotworu		Liczba chorych	Kwalifikacja do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem
		T	N		
In situ	0	Tis	NO	[REDACTED]	—

Stadium	Stopień	Cechy nowotworu		Liczba chorych	Kwalifikacja do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem
		T	N		
Miejscowe	IA	T1	N0	■	—
	IB	T0	N1mi	■	—
		T1	N1mi	■	—
Regionalne wczesne	IIA	T0	N1	■	—
		T1	N1	■	—
		<b>T2</b>	<b>N0</b>	■	+
	IIB	<b>T2</b>	<b>N1</b>	■	+
		<b>T3</b>	<b>N0</b>	■	+
		T0	N2	■	—
Regionalne późne	IIIA	T1	N2	■	—
		<b>T2</b>	<b>N2</b>	■	+
		<b>T3</b>	<b>N1</b>	■	+
		<b>T3</b>	<b>N2</b>	■	+
	IIIB	<b>T4</b>	<b>N1</b>	■	+
		<b>T4</b>	<b>N2</b>	■	+
	IIIC	T1	N3	■	—
		<b>T2</b>	<b>N3</b>	■	+
		<b>T3</b>	<b>N3</b>	■	+
		<b>T4</b>	<b>N3</b>	■	+
Inne grupy				■	—

+ - kwalifikuje się  
- - nie kwalifikuje się

Łączna liczba chorych ze stopniem zaawansowania raka piersi I-III w badaniu *Roche 2016* wyniosła



co stanowi 62,7% chorych ze stopniem zaawansowania raka piersi od I do III spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym na tym etapie oszacowania liczebności populacji docelowej zastosowano korektę o liczbę leczonych aktualnie w programie lekowym leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego (Rozdział 3.5.6).

Rozkład stopnia zaawansowania w populacji docelowej ustalono na podstawie charakterystyki pacjentek włączonych do badań *NeoSphere* oraz *Tryphaena*. Było to możliwe, ponieważ charakterystyka populacji docelowej jest zgodna z kryteriami włączenia populacji do ww. badań tj. pacjentki powyżej



18 roku życia z rozpoznaniem miejscowo-zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi.

Tabela 8. Struktura zaawansowania raka piersi z badań NeoSphere oraz Tryphaena (Gianni 2012, Schneeweiss 2013).

Stopień zaawansowania raka piersi	NeoSphere				Tryphaena			Łącznie	
	Ramię 1	Ramię 2	Ramię 3	Ramię 4	Ramię 1	Ramię 2	Ramię 3	N	%
Operacyjny	64	65	65	60	53	54	49	410	63,9%
Miejscowo-zaawansowany	36	32	35	31	15	17	24	190	29,6%
Zapalny	7	10	7	5	5	4	4	42	6,5%

W populacji docelowej 63,9% stanowią chore na operacyjnego raka piersi, 29,6% to chore z nowotworem miejscowo-zaawansowanym, natomiast 6,5% chorych to pacjentki chore na raka zapalnego (Gianni 2012, Schneeweiss 2013).

Tabela 9. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2	2 607	2 632	2 656	2 681	2 706	2 731
<i>W tym: udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym</i>						62,7%
<b>Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym, w tym:</b>	<b>1 634</b>	<b>1 649</b>	<b>1 664</b>	<b>1 680</b>	<b>1 696</b>	<b>1 711</b>
Rak operacyjny	1 044	1 053	1 063	1 073	1 083	1 093
Rak miejscowo-zaawansowany	484	488	492	497	502	506
Rak zapalny	107	108	109	110	111	112

Podsumowując, liczba nowych przypadków raka piersi z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym pertuzumabu wynosi od 1 634 chorych w 2017 roku do 1 711 chorych w 2022 roku.

## 1.8 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Perjeta® jest wskazany w leczeniu:

- Raka piersi z przerzutami:
  - „Produkt leczniczy Perjeta® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej” (ChPL Perjeta® 2016).
- Leczeniu neoadjuwantowe (przedoperacyjne) raka piersi
  - „Produkt leczniczy Perjeta® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.” (ChPL Perjeta® 2016)

W związku z powyższym roczna liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana stanowi sumę liczebności populacji obejmującej:

- chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej oraz
- dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu

Liczebność populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla leku Perjeta® w tym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniem przedstawionym wówczas przez wnioskodawcę roczna liczebność populacji, w której można byłoby zastosować terapię z udziałem pertuzumabu w 2018 roku wynosiłaby 671 chorych. Należy zaznaczyć, że w analizie weryfikacyjnej nie zamieszczono żadnych uwag dotyczących tego oszacowania, w związku, z czym należy je przyjąć za poprawne (AWA Perjeta® 2015).

Natomiast liczebność populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu jest tożsama z liczebnością populacji docelowej w niniejszym raporcie oszacowanej w Rozdziale 1.7. Liczba nowych przypadków

raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym pertuzumabu wyniosła 1 649 chorych w 2018 roku.

*Tabela 10. Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.*

Populacja	Liczebność (2018 r.)
Chorzy na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej	671
Chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu	1 649
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	2 320

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 2 320 chorych w 2018 roku.

## 1.9 Oszacowanie liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od lipca 2016 roku produkt leczniczy Perjeta® jest refundowany w Polsce w ramach programu leczenia raka piersi w populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej (MZ 23/02/2017).

Znając sposób dawkowania leku Perjeta®, jego aktualną cenę, liczbę zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji leku Perjeta® możliwe jest przybliżone oszacowanie liczby chorych aktualnie leczonych terapią pertuzumabem w Polsce.

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta® wynosi 840 mg (2 opakowania), po której co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg (1 opakowanie). Zgodnie z informacjami udostępnianymi przez wnioskodawcę sprzedaż leku Perjeta w celu realizacji świadczeń określonych w programie lekowym „Leczenie raka piersi ICD10 C.50” odbywa się w cenie

██  
██  
██  
██

W chwili obecnej na stronach Narodowego Funduszu Zdrowia są dostępne są jedynie dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań w Polsce do listopada 2016 roku, co pozwala na oszacowanie liczby

sprzedanych opakowań w pierwszych pięciu miesiącach refundacji leku Perjeta® (od lipca do listopada).

Tabela 11. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana terapia jest obecnie stosowana.

Parametr	Wartość parametru	Źródło
Liczba zrefundowanych opakowań leku Perjeta® opakowań (VII-XI.2016)	449,2	NFZ 23/02/2017
Wartość refundacji leku Perjeta® (VII-XI.2016)	2 629 871 zł	NFZ 23/02/2017
Cena leku Perjeta® w 1 cyklu	██████	Informacja uzyskana od wnioskodawcy
Cena leku Perjeta® od 2 cyklu	██████████	Informacja uzyskana od wnioskodawcy
Liczba opakowań w 1 cyklu	████	Oszacowanie własne
Liczba opakowań od 2 cyklu	████	Oszacowanie własne

Na podstawie danych o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań oszacowano, że w okresie od początku realizacji programu (lipiec 2016 r.) do listopada 2016 r., leczenie pertuzumabem w programie leczenia zaawansowanego raka piersi zainicjowano u 105 pacjentów (██████████).

### 1.10 Struktura udziałów pertuzumabu

W analizie podstawowej założono konserwatywnie, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej otrzymają w scenariuszu nowym terapię z zastosowaniem leku Perjeta® (tj. udział pertuzumabu wyniesie 100%). Ze względu na fakt, że pacjentki będą diagnozowane i kwalifikowane do leczenia w ciągu całego roku, niewielka część leczonych (tj. pacjentki włączone do leczenia w ostatnich miesiącach roku) nie otrzyma wszystkich zaplanowanych cykli terapii neoadjuwantowej w ciągu pierwszego roku. W związku z tym w pierwszym roku horyzontu BIA dokonano korekty udziału pertuzumabu, obliczając - na podstawie symulacji przepływu chorych w pierwszym roku - proporcję podanych (do wszystkich zaplanowanych) cykli P+T+CTH, przy założeniu równomiernego włączania chorych w ciągu roku. Skorygowany udział pierwszoroczny wyniósł 90%.

### 1.11 Analiza kosztów

W analizie kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.



- Zarówno w wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka jak i w wariantcie z jego uwzględnieniem przedstawiono ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz katalogu chemioterapii, oszacowane na podstawie rzeczywistej wartości refundacji, oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie od stycznia do listopada 2016 roku (NFZ 23/02/2017). Założono, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka. Ceny jednostkowe refundowanych preparatów oraz szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1).
- Wyjątkiem są substancje czynne: pertuzumab, trastuzumab *i.v.* oraz trastuzumab *s.c.*, dla których uwzględniono ceny efektywne zgodne z obecnie obowiązującym instrumentem dzielenia ryzyka; dane te otrzymano od wnioskodawcy:
  - w schematach leczenia P + T(*s.c.*) + CTH oraz P + T(*i.v.*) + CTH w wariantcie bez RSS,
  - w schematach leczenia T(*s.c.*) + CTH oraz T(*i.v.*) + CTH w wariantcie z RSS oraz bez RSS.
- Dostęp do zapisów niejawnego RSS dla tych leków był możliwy ze względu na fakt, że wnioskodawca jest jednocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla tych leków (Perjeta®, Herceptin® 150 mg, Herceptin® 600 mg).
- Cenę efektywną produktu Perjeta®, Herceptin® 150 mg oraz Herceptin® 600 mg, zgodną z nowym proponowanym RSS, otrzymaną od wnioskodawcy uwzględniono:
  - w schematach leczenia P + T(*s.c.*) + CTH oraz P + T(*i.v.*) + CTH w wariantcie z RSS.
- Oszacowanie średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego wykonano w oparciu o bazę danych *Kozierkiewicz 2013*.
- Powierzchnię ciała chorych na raka piersi zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Attard 2014*;
- Masę ciała chorych na raka piersi oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.

### 1.11.1 Oszacowanie średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego

W celu oszacowania średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie liczby oraz kosztów poszczególnych świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie [REDACTED] (*Kozierkiewicz 2013*). Baza *Kozierkiewicz 2013* zawiera wykaz świadczeń rozliczanych w poszczególnych miesiącach leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▶ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]. Średnią liczbę cykli leczenia neoadjuwantowego oszacowano na poziomie 4,37 cykli [Redacted text block]



[Redacted Table Content]



[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 1.11.2 Masa ciała i powierzchnia ciała

W modelu uwzględniono następujące parametry demograficzno-kliniczne leczonej kohorty:

- Masa i powierzchnia ciała – zmienne wykorzystane w analizie kosztów do obliczenia zużycia trastuzumabu i chemioterapii, tj. substancji czynnych stosowanych w dawce zależnej od masy (T(i.v.)) i powierzchni ciała (CTH).

Wartości parametrów demograficznych, wykorzystanych pomocniczo w analizie wpływu na budżet płatnika leku Perjeta®, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 15. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,78	Analiza ekonomiczna we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi HER2-dodatniego (Attard 2014)
Masa ciała [kg]	█	Oszacowanie na podstawie danych GUS (MAHTA 2013a)

Oszacowanie średniej masy ciała chorych na raka piersi w warunkach polskich przeprowadzono w ramach analizy ekonomicznej produktu Herceptin® w podaniu podskórnym, innego produktu wytwarzanego przez wnioskodawcę, stosowanego w leczeniu chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 (MAHTA 2013a). Oszacowanie wykonano na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczących rozkładu BMI i wzrostu w zależności od wieku w populacji kobiet w Polsce w wieku powyżej 50 r.ż. Średnia masa ciała wyniosła █ kg.

### 1.11.3 Koszt terapii P+T(i.v.)+CTH

#### 1.11.3.1 Koszt pertuzumabu i trastuzumabu i.v.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oraz ChPL Perjeta® 2016 produkt leczniczy Perjeta® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. W niniejszym rozdziale przedstawiono koszt leków stosowanych w schemacie P + T(i.v.), natomiast w rozdziale 1.11.3.2 przedstawiono szczegółowe oszacowanie kosztów leków stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH.

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta® wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut. W analizie podstawowej założono, że lek Perjeta® w terapii neoadjuwantowej będzie podawany w skojarzeniu z trastuzumabem do podawania dożylnego. Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu stosowanego razem z produktem leczniczym Perjeta® wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc. (ChPL Perjeta® 2016)

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie schematu neoadjuwantowej terapii skojarzonej P + T(i.v.).

Tabela 16. Dawkowanie schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.).

	Substancja czynna	Dawka dzienna	Liczba podań na cykl	Długość cyklu leczenia
	<b>P + T(i.v.)</b>			
Cykl 1	Pertuzumab	840 mg	1	21 dni
	Trastuzumab i.v.	8 mg/kg	1	21 dni
Cykl 2+	Pertuzumab	420 mg	1	21 dni
	Trastuzumab i.v.	6 mg/kg	1	21 dni

W wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniono ceny efektywne zgodne z obecnie obowiązującym instrumentem dzielenia ryzyka; dane te otrzymano od wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono przekazany przez wnioskodawcę koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Perjeta® oraz Herceptin® 150 mg do podawania dożylnego.

Tabela 17. Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin® 150 mg do podawania dożylnego – dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [zł]*	Koszt NFZ po uwzględnieniu RSS [zł]	Koszt NFZ za 1 mg [zł/mg]
Perjeta®, 420 mg	12 096,00	■	■
Herceptin®, 150 mg	2 678,40	■	■

\* MZ 23/02/2017

W wariantcie bez uwzględniania RSS koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS produktu leczniczego Perjeta® wynosi ■■■■■  
■■■■■  
■■■■■

W wariantcie z uwzględnieniem RSS efektywny koszt leku Perjeta® ponoszony przez NFZ jest na tym samym poziomie co aktualnie obowiązujący RSS dla tego leku (oznacza to, że koszt leku Perjeta® przyjęty w wariantcie „bez RSS” oraz „z RSS” w niniejszej analizie jest taki sam). Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® obejmują instrument dzielenia ryzyka, ■■■■■  
■■■■■  
■■■■■

Obliczony koszt miligrama substancji czynnych pertuzumab oraz trastuzumab i.v. w wariancie z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabeli.

Tabela 18. Koszt NFZ po uwzględnieniu wnioskowanego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin 150 mg do podawania dożylnego –propozycja wnioskodawcy.

Produkt leczniczy	Koszt NFZ po uwzględnieniu RSS [zł]	Koszt 1 mg leku [zł]
Perjeta, 420 mg		
Herceptin, 150 mg		

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową kalkulację kosztu leków stosowanych w ramach schematu chemioterapii przedoperacyjnej P + T(i.v.).

Tabela 19. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu P + T (i.v.).

Substancja czynna	Dawka jednorazowa [mg]*	Dawka na cykl [mg]	Koszt jednostkowy [zł/mg]		Koszt leku na cykl [zł/cykl]	
			Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Cykl 1	Pertuzumab	840,00	840,00			
	Trastuzumab i.v.	560,64	560,64			
Cykl 2+	Pertuzumab	420,00	420,00			
	Trastuzumab i.v.	420,48	420,48			

\* W analizie kosztów przyjęto średnią masę ciała pacjentek w wysokości 70,08 kg (Rozdział 1.11.2);

W analizie założono, że całkowity czas leczenia P + T(i.v.) stosowanego z neoadjuwantową CTH będzie wynosił 4,37 cykli (Rozdział 1.11.1).

Tabela 20. Łączny koszt P oraz T(i.v.) stosowanych w schemacie neoadjuwantowym P + T(i.v.).

Nr cyklu	Koszt za cykl schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.) [zł/cykl]		Liczba cykli leczenia	Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.) [zł]	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
1 cykl			1		

Nr cyklu	Koszt za cykl schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.) [zł/cykl]		Liczba cykli leczenia	Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.) [zł]	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
od 2 cyklu	■	■	3,37	■	■

Całkowity łączny koszt substancji czynnych P oraz T(i.v.) stosowanych w skojarzeniu z neoadjuwantową CTH wynosi ■

### 1.11.3.2 Koszt neoadjuwantowej chemioterapii

Produkt Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym powinien być podawany w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi. Wobec czego do kosztu schematu P + T(i.v.) przedstawionego w rozdziale 1.11.3.1 należało doliczyć koszty schematu neoadjuwantowej CTH.

W analizie kosztów uwzględniono najczęściej stosowane schematy neoadjuwantowej CTH stosowanej w leczeniu chorych na raka piersi w stopniu II-IIIIC oszacowane na podstawie wyników badania Roche 2016.

Tabela 21. Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia przedoperacyjnego chemioterapią – wyniki badania Roche 2016\*.

Schemat leczenia	Ilu chorych kwalifikował/a Pan/Pani do leczenia przedoperacyjnego chemioterapią					Udziały (II-IIIIC)
	w stopniu II	w stopniu IIIA	w stopniu IIIB	w stopniu IIIIC	II-IIIIC	
schematem AC	■	■	■	■	■	■
schematem EC	■	■	■	■	■	■
FAC	■	■	■	■	■	■
FEC	■	■	■	■	■	■
inny - antracykliny	■	■	■	■	■	■
schematem sekwencyjnym 3Antra/3docetaksel q3w	■	■	■	■	■	■
schematem sekwencyjnym 3antracyklina/4docetaksel q3w	■	■	■	■	■	■
schematem sekwencyjnym 4antracyklina/12paklitaksel q1w	■	■	■	■	■	■
schematem sekwencyjnym 4Antra/4paklitaksel q3w	■	■	■	■	■	■
innym sekwencyjnym antracyklina/taksan	■	■	■	■	■	■
innym sekwencyjnym	■	■	■	■	■	■

Schemat leczenia	Ilu chorych kwalifikował/a Pan/Pani do leczenia przedoperacyjnego chemioterapią					Udziały (II-IIIIC)
	w stopniu II	w stopniu IIIA	w stopniu IIIB	w stopniu IIIIC	II-IIIIC	
<b>jednocześnie antracyklina z taksanem</b>	■	■	■	■	■	■
schematem TC (docetaksel, karboplatyna)	■	■	■	■	■	■
innym schematem bez antracykliny	■	■	■	■	■	■
chemioterapię <i>dose-dense</i>	■	■	■	■	■	■

\* w tabeli pogrubiono schematy chemioterapii, których udział przekraczał 5%.

Znając liczbę chorych na raka piersi w stopniu II-IIIIC z badania *Roche 2016* oszacowano udziały poszczególnych schematów neoadjuwantowej CTH oraz wybrano te najczęściej stosowane (powyżej 5% udziału). Następnie tak wybrane najczęściej stosowane schematy neoadjuwantowej CTH skorygowano proporcjonalnie, aby ich suma była równa 100% - w ten sposób określono udziały poszczególnych schematów neoadjuwantowej CTH wykorzystane w oszacowaniu średniego cyklicznego kosztu neoadjuwantowej CTH. W przypadku części schematów, które nie były sprecyzowane w badaniu *Roche 2016* (np. „jednocześnie antracyklina z taksanem”, „inny – antracykliny”, „inny sekwencyjny antracyklina / taksan”) wybrano najbardziej odpowiednie schematy CTH stosowane w uzupełniającym leczeniu raka piersi wyróżnione w polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi (*PUO 2015*). Wybrane schematy CTH zgodnie z zaleceniami *PUO 2015* stosowane są w szerokiej populacji chorych na raka piersi, w związku z czym możliwe jest, że po ich zastosowaniu w węższej populacji chorych na raka piersi HER2-dodatniego i dołączeniu do terapii neoadjuwantowej trastuzumabem lub terapii skojarzonej pertuzumabem i trastuzumabem będą one zmodyfikowane. W szczególności dotyczy to schematów CTH zawierających antracykliny, których ze względu na znaczące ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie należy łączyć z trastuzumabem. Należy jednak podkreślić, że wybór schematów neoadjuwantowej CTH nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, gdyż terapia skojarzona pertuzumabu z trastuzumabem do podawania dożylnego stanowi terapię dodaną do CTH (a zatem koszt chemioterapii nie jest różniący między porównywanymi ramionami leczenia).

Tabela 22. Schematy neoadjuwantowej CTH stosowane w populacji docelowej.

Schemat leczenia	Udział	Udział skorygowany
z badania <i>Roche 2016</i>	Przyjęty w analizie*	
schemat sekwencyjny 4antracyklina/12paklitaksel q1w	AC → P	■ 22,5%
schemat AC	AC	■ 17,3%
jednocześnie antracyklina z taksanem	AT	■ 17,3%



Schemat leczenia z badania Roche 2016	Przyjęty w analizie*	Udział	Udział skorygowany
inny - antracykliny	DOX	■	14,5%
inny sekwencyjny antracyklina/taksan	FEC →T	■	14,5%
FAC	FAC	■	6,9%
schemat sekwencyjny 3antracyklina/3docetaksel q3w	AC>T	■	6,9%

\* dokładny sposób dawkowania przyjętych w analizie schematów CTH przedstawiono w Tabeli 23.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie schematów neoadjuwantowej CTH przyjętych w niniejszej analizie.

Tabela 23. Dawkowanie schematów neoadjuwantowej CTH.

Substancja czynna	Dawka dzienna [mg/m <sup>2</sup> ]	Liczba podań na cykl	Długość cyklu leczenia
<b>AC →P</b>			
Doksorubicyna	60,00	1	21 dni
Cyklofosfamid	600,00	1	21 dni
Paklitaksel*	80,00	3	21 dni
<b>AC</b>			
Doksorubicyna	60,00	1	21 dni
Cyklofosfamid	600,00	1	21 dni
<b>AT</b>			
Doksorubicyna	50,00	1	21 dni
Docetaksel	75,00	1	21 dni
<b>DOX**</b>			
Doksorubicyna	67,50	1	21 dni
<b>FEC →T</b>			
Fluorouracyl	500,00	1	21 dni
Epirubicyna	100,00	1	21 dni
Cyklofosfamid	500,00	1	21 dni
Docetaksel^	100,00	1	21 dni
<b>FAC</b>			
Fluorouracyl	500,00	1	21 dni

Substancja czynna	Dawka dzienna [mg/m <sup>2</sup> ]	Liczba podań na cykl	Długość cyklu leczenia
Doksorubicyna	50,00	1	21 dni
Cyklofosfamid	500,00	1	21 dni
<b>AC → T</b>			
Doksorubicyna	60,00	1	21 dni
Cyklofosfamid	600,00	1	21 dni
Docetaksel	87,50	1	21 dni

\* schemat sekwencyjny: paklitaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym doksorubicynę i cyklofosfamid (schemat AC);

\*\* przyjęta średnia dawka zgodnie z dawkowaniem z *ChPL Xorucin*;

^ schemat sekwencyjny: docetaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym fluorouracyl, epirubicynę i cyklofosfamid (schemat FEC);

^^ schemat sekwencyjny: docetaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym doksorubicynę i cyklofosfamid (schemat AC);

Koszty jednostkowe (miligrama) substancji czynnych obliczono na podstawie informacji DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych poszczególnych leków w okresie od stycznia do listopada 2016 roku (*NFZ 23/02/2017*; Rozdział 3.1). Wszystkie uwzględnione leki stosowane w ramach leczenia przedoperacyjnego podawane są w dawce zależnej od powierzchni ciała chorych. W analizie kosztów przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentek w wysokości 1,78 m<sup>2</sup> (Rozdział 1.11.1).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową kalkulację średnich kosztów leków stosowanych w ramach schematów chemioterapii przedoperacyjnej.

*Tabela 24. Koszt pojedynczych cykli schematów stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH.*

Substancja czynna	Dawka jednorazowa [mg]	Dawka na cykl [mg]	Koszt jednostkowy leku [zł/mg]	Koszt leku na cykl [zł/cykl]
<b>AC → P</b>				
Doksorubicyna	106,80	106,80	0,614	65,53
Cyklofosfamid	1 068,00	1 068,00	0,057	60,89
Paklitaksel	142,40	427,20	0,374	159,82
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>143,12*</b>
<b>AC</b>				
Doksorubicyna	106,80	106,80	0,614	65,53
Cyklofosfamid	1 068,00	1 068,00	0,057	60,89
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>126,42</b>

Substancja czynna	Dawka jednorazowa [mg]	Dawka na cykl [mg]	Koszt jednostkowy leku [zł/mg]	Koszt leku na cykl [zł/cykl]
<b>AT</b>				
Doksorubicyna	89,00	89,00	0,614	54,61
Docetaksel	133,50	133,50	0,914	121,98
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>176,59</b>
<b>DOX</b>				
Doksorubicyna	120,15	120,15	0,614	73,73
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>73,73</b>
<b>FEC →T</b>				
Fluorouracyl	890,00	890,00	0,013	11,82
Epirubicyna	178,00	178,00	1,382	245,98
Cyklofosfamid	890,00	890,00	0,057	50,74
Docetaksel <sup>^</sup>	178,00	178,00	0,914	308,54
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>235,59<sup>^</sup></b>
<b>FAC</b>				
Fluorouracyl	890,00	890,00	0,013	11,82
Doksorubicyna	89,00	89,00	0,614	54,61
Cyklofosfamid	890,00	890,00	0,057	50,74
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>117,17</b>
<b>AC →T</b>				
Doksorubicyna	106,80	106,80	0,614	65,53
Cyklofosfamid	1 068,00	1 068,00	0,057	60,89
Docetaksel	155,75	155,75	0,914	143,31
<b>Średni koszt na cykl</b>				<b>134,37<sup>^^</sup></b>

\* schemat sekwencyjny: paklitaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym doksorubicynę i cyklofosfamid (schemat AC);

<sup>^</sup> schemat sekwencyjny: docetaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym fluorouracyl, epirubicynę i cyklofosfamid (schemat FEC);

<sup>^^</sup> schemat sekwencyjny: docetaksel podawany jest po zakończeniu terapii schematem zawierającym doksorubicynę i cyklofosfamid (schemat AC);

Znając średnie koszty za cykl każdego ze schematów neoadjuwantowej CTH oraz ich udziały oszacowane na podstawie badania *Roche 2016* obliczono średni koszt leków stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH w przeliczeniu na pacjentkę.

Tabela 25. Średni koszt za cykl schematu neoadjuwantowej CTH w przeliczeniu na pacjentkę.

Schemat neoadjuwantowej CTH	Udział	Średni koszt za cykl [zł/cykl]
AC→P	█	143,12
AC	█	126,42
AT	█	176,59
DOX	█	73,73
FEC → T	█	235,59
FAC	█	117,17
AC → T	█	134,37
<b>Średni koszt schematu neoadjuwantowej CTH [zł/pacjentka/cykl]</b>		<b>146,96</b>

Średni koszt leków stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH jednej pacjentki oszacowano na 146,96 zł/cykl.

W analizie założono, że całkowity czas leczenia neoadjuwantowego CTH będzie wynosił 4,37 cykli (Rozdział 1.8).

Tabela 26. Całkowity koszt schematu neoadjuwantowej CTH

Średni koszt za cykl schematu neoadjuwantowej CTH [zł/pacjentka/cykl]	Liczba cykli leczenia	Średni koszt schematu neoadjuwantowej CTH [zł/pacjentka]
146,96	4,37	642,20

Średni koszt leków stosowanych w schemacie neoadjuwantowej CTH wynosi 642,20 zł w przeliczeniu na pacjentkę.

### 1.11.3.3 Koszty podania leków

W analizie założono, że koszt podania schematu P + T(i.v.) + CTH będzie rozliczany w ramach programu lekowego. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem leków w programie, przeanalizo-

wano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie [redacted] (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013a, MAHTA 2013b). Oszacowany dla schematów podawanych dożylnie koszt pojedynczego podania chemioterapii neoadjuwantowej wynosi [redacted] zł w przeliczeniu na pacjenta (Rozdział 3.2).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania schematu P + T(i.v.) + CTH stosowanego w ramach leczenia przedoperacyjnego.

Tabela 27. Łączny koszt podania schematu P + T(i.v.) + CTH.

Schemat	Liczba podań na cykl	Liczba cykli	Koszt pojedynczego podania [zł]	Łączny koszt podania [zł]
P + T(i.v.) + CTH	1	4,37	[redacted]	[redacted]

Całkowity koszt podania leków w ramach schematu P + T(i.v.) + CTH oszacowano na [redacted] zł.

#### 1.11.3.4 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi”. Wycena punktowa rocznego ryczałtu za diagnostykę w ww. programie wynosi 51 pkt, tj. 2 652,00 zł (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł). Kwotę ryczałtu naliczano proporcjonalnie do czasu trwania leczenia w programie (tj. 4,37 cykli 21-dniowych, Rozdział 1.8).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania leczenia P + T(i.v.) + CTH.

Tabela 28. Koszty monitorowania w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (NFZ 14/2017).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Roczny koszt [zł]	Liczba cykli	Koszt diagnostyki [zł]
5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	51,0	52,00	2 652,00	4,37*	666,78

\* liczba cykli w ciągu roku: 17,38 cykli (= 365/21).

Całkowity koszt diagnostyki terapii P + T(i.v.) + CTH wynosi 666,78 zł na pacjentkę.

### 1.11.4 Koszt terapii T(s.c.) + CTH

#### 1.11.4.1 Koszt trastuzumabu s.c.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem leczenia raka piersi do leczenia przedoperacyjnego raka piersi należy zastosować trastuzumab do podawania podskórnego w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną (MZ 23/02/2017). W niniejszym rozdziale przedstawiono koszt T(s.c.), natomiast w rozdziale 1.11.4.2 przedstawiono szczegółowe oszacowanie kosztów leków stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym programem leczenia rak piersi w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) stosuje się trastuzumab do podawania podskórnego w dawce równej 600 mg co 3 tygodnie (MZ 23/02/2017).

Tabela 29. Dawkowanie schematu neoadjuwantowego T(s.c.).

Substancja czynna	Dawka dzienna	Liczba podań na cykl	Długość cyklu leczenia
<b>T(s.c.)</b>			
Trastuzumab s.c.	600 mg	1	21 dni

Założono, że zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS cena jednostkowa trastuzumabu do podawania podskórnego stosowanego w skojarzeniu z neoadjuwantową CTH będzie na poziomie aktualnie obowiązującej ceny efektywnej leku zgodnej z obecnie realizowanym RSS dostarczonej przez wnioskodawcę. W poniższej tabeli przedstawiono aktualną efektywną cenę za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Herceptin 600 mg do podawania podskórnego.

Tabela 30. Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS: produkt leczniczy Herceptin 600 mg do podawania podskórnego – dane dostarczone przez wnioskodawcę.

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu [zł]*	Koszt NFZ po uwzględnieniu RSS [zł]	Koszt NFZ za 1 mg [zł/mg]
Herceptin, 600 mg	7 290,00	█	█

\* MZ 23/02/2017

Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS produktu leczniczego Herceptin 600 mg wynosi █.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt cyklu leczenia trastuzumabem do podawania podskórnego.

Tabela 31. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu T(s.c.).

Substancja czynna	Dawka jednorazowa [mg]	Dawka na cykl [mg]	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt leku na cykl [zł/cykl]
Trastuzumab s.c.	600	600	■	■

Koszt trastuzumabu s.c. stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi wynosi ■ za cykl terapii.

W analizie założono, że całkowity czas leczenia T(s.c.) stosowanego z neoadjuwantową CTH będzie wynosił 4,37 cykli (Rozdział 1.11.1).

Tabela 32. Łączny koszt T(s.c.) stosowanego w schemacie neoadjuwantowym T(s.c.) (z RSS / bez RSS).

Koszt za cykl schematu neoadjuwantowego T(s.c.) [zł/cykl]	Liczba cykli leczenia	Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego T(s.c.). [zł]
■	4,37	■

Całkowity łączny koszt T(s.c.) stosowanego w skojarzeniu z neoadjuwantową CTH wynosi ■.

#### 1.11.4.2 Koszt neoadjuwantowej chemioterapii

Leczenie neoadjuwantowe trastuzumabem s.c. stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną, wobec czego do kosztów terapii neoadjuwantowej trastuzumabem do podawania podskórnego należało doliczyć koszty schematu neoadjuwantowej CTH. Należy jednak podkreślić, że wybór schematów neoadjuwantowej CTH nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, gdyż trastuzumab s.c. stanowi terapię dodaną do CTH (a zatem koszt chemioterapii nie jest różniący między porównywanymi ramionami leczenia). Oszacowanie kosztu neoadjuwantowej CTH przedstawiono w rozdziale 1.11.3. Średni koszt leków stosowanych w schemacie neoadjuwantowej CTH stosowanej w skojarzeniu z T(s.c.) wynosi 642,20 zł (Tabela 26).

#### 1.11.4.3 Koszty podania leków

W analizie przyjęto, że koszt podania schematu T(s.c.) + CTH będzie rozliczany w ramach programu lekowego. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub

wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem leków w programie, przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie [REDACTED] (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013a, MAHTA 2013b). Oszacowany dla schematów podawanych dożylnie koszt pojedynczego podania chemioterapii neoadjuwantowej wynosi [REDACTED] zł w przeliczeniu na pacjenta (Rozdział 3.2).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania schematu T(s.c.) + CTH stosowanego w ramach leczenia przedoperacyjnego.

Tabela 33. Łączny koszt podania schematu T(s.c.) + CTH.

Schemat	Liczba podań na cykl	Liczba cykli	Koszt pojedynczego podania [zł]	Łączny koszt podania [zł]
T(s.c.) + CTH	1	4,37	[REDACTED]	[REDACTED]

Całkowity koszt podania leków w ramach schematu T(s.c.) + CTH oszacowano na [REDACTED].

#### 1.11.4.4 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi”. Wycena punktowa rocznego ryczałtu za diagnostykę w ww. programie wynosi 51 pkt, tj. 2 652,00 zł (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł). Kwotę ryczałtu naliczano proporcjonalnie do czasu trwania leczenia w programie (tj. 4,37 cykli 21-dniowych, Rozdział 1.8).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania leczenia T(s.c.) + CTH.

Tabela 34. Koszty monitorowania w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (NFZ 14/2017).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Roczny koszt [zł]	Liczba cykli	Koszt diagnostyki
5.08.08.0000014 Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	51,0	52,00	2 652,00	4,37*	666,78

\* liczba cykli w ciągu roku: 17,38 cykli (=365/21).

Całkowity koszt diagnostyki terapii T(s.c.) + CTH wynosi 666,78 zł na pacjentkę.



### 1.11.5 Podsumowanie analizy kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 35. Podsumowanie analizy kosztów.

Kategoria kosztów		Całkowite koszty [zł]	
		Z RSS	Bez RSS
<b><u>P + T(i.v.) + CTH</u></b>			
Koszt leków	Pertuzumab	████████	████████
	Trastuzumab i.v.	██	████████
	CTH	642,20	642,20
Koszt podania leków		████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia		666,78	666,78
<b>łącznie koszt</b>		████████	████████
<b><u>T(s.c.) + CTH</u></b>			
Koszt leków	Trastuzumab s.c.	████████	████████
	CTH	642,20	642,20
Koszt podania leków		████████	████████
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia		666,78	666,78
<b>łącznie koszt</b>		████████	████████

## 1.12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2017. Udziały w rynku poszczególnych schematów przyjęto analogicznie jak dla scenariusza istniejącego, przy założeniu że u wszystkich chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego raka piersi zastosowany zostanie schemat T(i.v.) + CTH zgodnie z istniejącym programem leczenia raka piersi. Prognozowana liczba leczonych w populacji docelowej w roku 2017 wynosi 1 634, zgodnie z oszacowaniem podstawowym populacji docelowej na bieżący rok. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztu	Wydatki
łącznie, w tym:	52 519 800 zł
Pertuzumab	■
Trastuzumab s.c.	■
Trastuzumab i.v.	■
CTH	1 049 351 zł
Koszty podania leków	■
Koszty ryczałtu	1 089 516 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2017 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 52,5 mln zł. W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje produktu Perjeta® we wnioskowanej populacji, zatem koszty płatnika publicznego z tego tytułu są równe 0 zł.

## 1.13 Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowania i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariancie podstawowym BIA, zamieszczono poniżej.

Tabela 37. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy).

Parametr	Wartość		Źródło
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 1.7)		1 rok: 1 649 2 rok: 1 664 3 rok: 1 680 4 rok: 1 696	Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z publikacji MPZ 2015, Barron 2009, Bilous 2012 oraz badania Roche 2016
Udział pacjentów otrzymujących pertuzumab (Rozdział 1.10)	0%	100%*	Założenie konserwatywne
Udziały poszczególnych schematów	T(s.c.) + CTH: 100%	P + T(i.v.) + CTH: 100%	Założono na podstawie ChPL Perjeta 2016 oraz aktualnego programu leczenia raka piersi MZ 23/02/2017
Długość leczenia neoadjuwantowego (Rozdział 1.11.1)	4,37 cykli 21-dniowych		Oszacowanie na podstawie bazy danych NFZ zawierającej zestawienie liczby oraz kosztów poszczególnych świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (Kozierkiewicz 2013).
Masa ciała pacjentek (Rozdział 1.11.2)	█████ kg		Oszacowanie na podstawie danych GUS
Powierzchnia ciała (Rozdział 1.11.2)	1,78 m <sup>2</sup>		Analiza ekonomiczna we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub wczesnego raka piersi HER2-dodatniego (Attard 2014)
Koszty jednostkowe substancji czynnych [zł/mg] (Rozdział 1.11)	z RSS/ bez RSS: trastuzumab i.v.: ██████ trastuzumab s.c.: ██████ dokсорubicyna: 0,614 cyklofosamid: 0,057 paklitaksel: 0,374 docetaksel: 0,914 fluorouracyl: 0,013 epirubicyna: 1,382	pertuzumab: ██████ dokсорubicyna: 0,614 cyklofosamid: 0,057 paklitaksel: 0,374 docetaksel: 0,914 fluorouracyl: 0,013 epirubicyna: 1,382  Stosowany bez pertuzumabu (z RSS/bez RSS): trastuzumab i.v.: ██████ trastuzumab s.c.: ██████  Stosowany z pertuzumabem (z RSS):	Ceny jednostkowe leków na podstawie MZ 23/02/2017, NFZ 23/02/2017 oraz dostarczone przez wnioskodawcę

Parametr	Wartość		Źródło	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
		trastuzumab i.v.: [redacted] trastuzumab s.c.: [redacted]		
		Stosowany z pertuzumabem (bez RSS): trastuzumab i.v.: [redacted] trastuzumab s.c.: [redacted]		
Koszt leczenia neoadjuwantowego za cykl: P + T(i.v.) + CTH (Rozdział 1.11)	Nd.	Koszty leków: Z RSS/ bez RSS: P: [redacted] (Cykl 1) P: [redacted] (Cykl 2+) T(i.v.): [redacted] (Cykl 1) T(i.v.): [redacted] (Cykl 2+) CTH: 146,96 / 146,96	Dawkowanie na podstawie PUO 2015, ChPL Perjeta 2016 oraz MZ 23/02/2017. Koszt podania zaczerpnięto z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta®: MAHTA 2013a, MAHTA 2013b	
		Nd.	Koszt podania: [redacted]	Koszt ryczałtu diagnostycznego z NFZ 14/2017
		Nd.	Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia: 152,58	
Koszt leczenia neoadjuwantowego za cykl: T(s.c.) + CTH (Rozdział 1.11)		Koszty leków: Z RSS/ bez RSS: T(s.c.): [redacted] CTH: 146,96 / 146,96	Dawkowanie leków na podstawie PUO 2015 oraz MZ 23/02/2017. Koszt podania zaczerpnięto z analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta®: MAHTA 2013a, MAHTA 2013b	
		Koszt podania: [redacted] Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia: 152,58	Koszt ryczałtu diagnostycznego z NFZ 14/2017	

\* W związku z tym w pierwszym roku horyzontu BIA dokonano korekty udziału pertuzumabu, obliczając - na podstawie symulacji przebiegu chorych w pierwszym roku - proporcję podanych (do wszystkich zaplanowanych) cykli P+T+CTH, przy założeniu równomiernego włączania chorych w ciągu roku. Skorygowany udział pierwszoroczny wyniósł 90%.

## 1.14 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w pierwszej kolejności w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Perjeta®;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku systemowej refundacji pertuzumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu w ramach programu (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Perjeta®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Perjeta®.

### 1.14.1 Wariant podstawowy

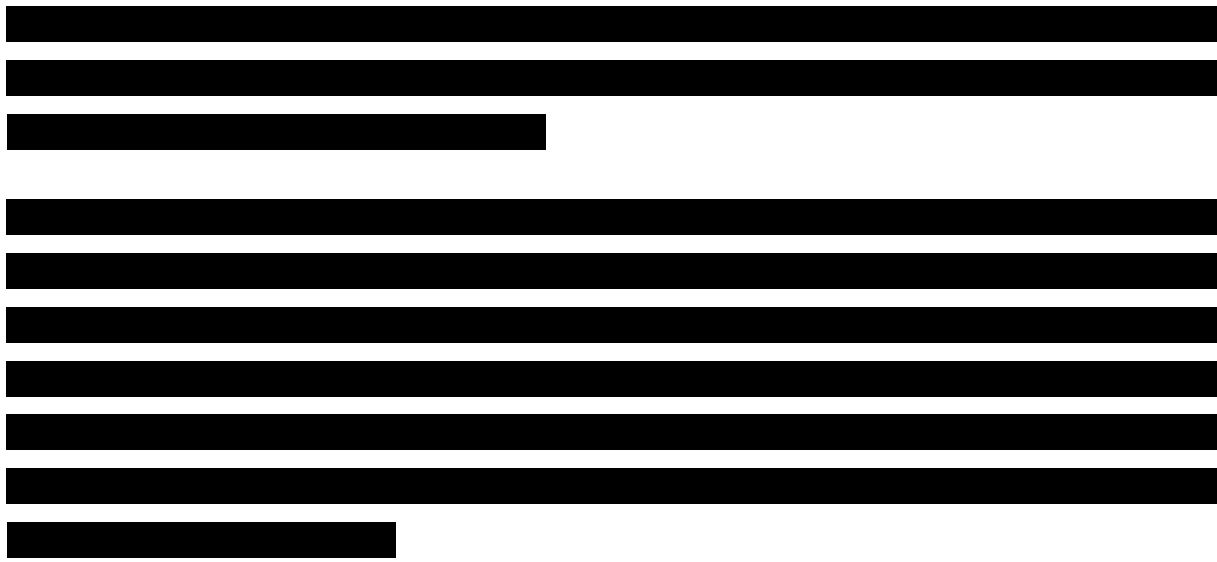
#### 1.14.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

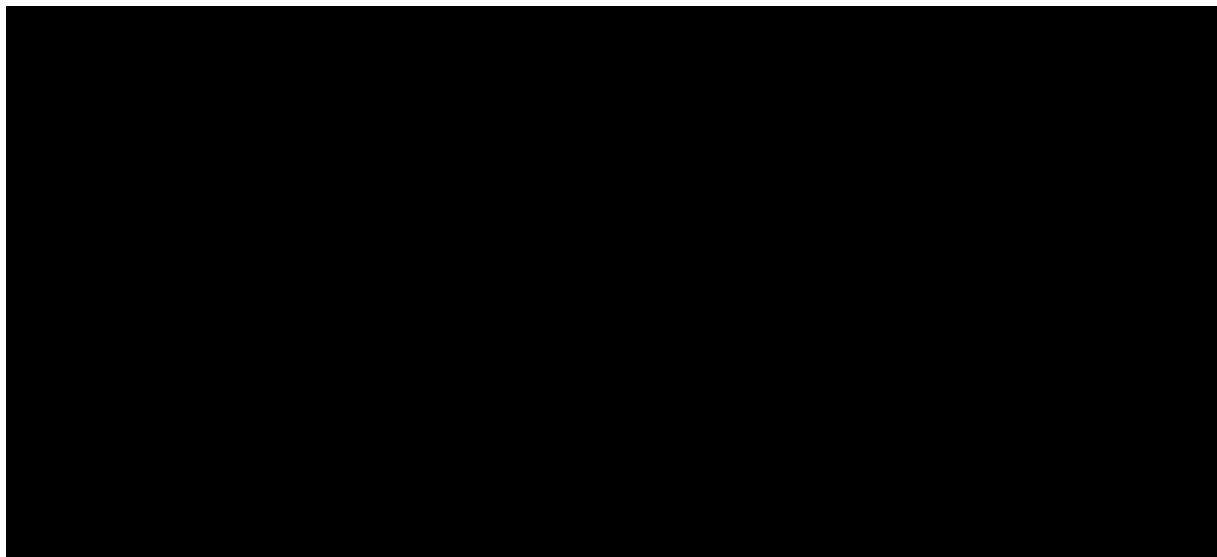
Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<b>Rok 1</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 2</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 3</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 4</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
Trastuzumab s.c.	█	█	█	█
Standardowa CTH	█	█	█	█
Koszty podania	█	█	█	█
Koszty ryczałtu	█	█	█	█



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



### 1.14.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

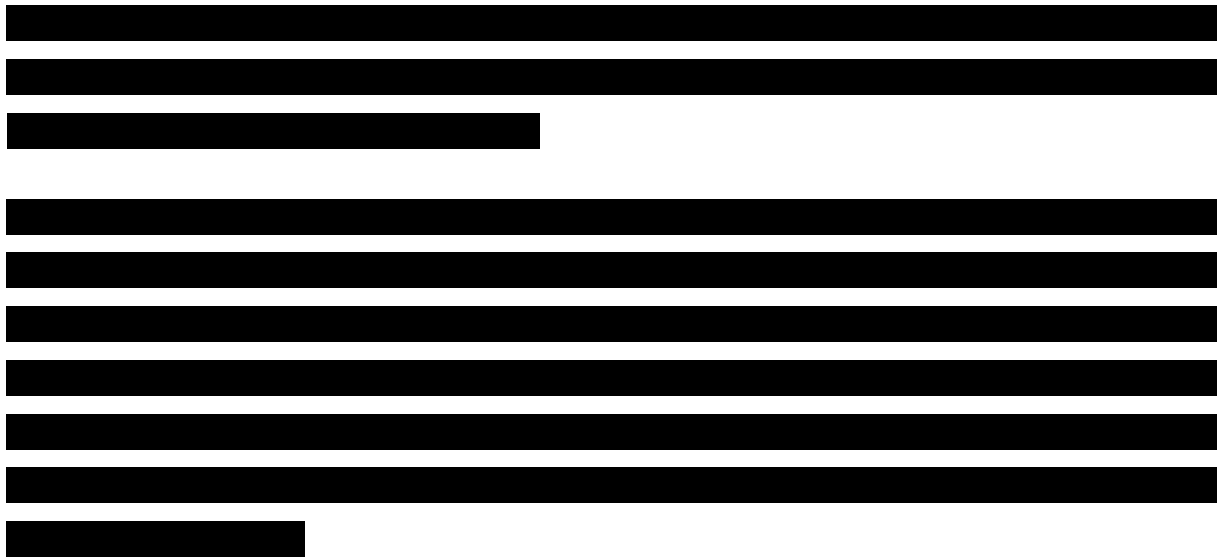
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<b>Rok 1</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 2</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				
<b>Rok 3</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>				
<b>Pertuzumab</b>				
Trastuzumab i.v.				
Trastuzumab s.c.				
Standardowa CTH				
Koszty podania				
Koszty ryczałtu				

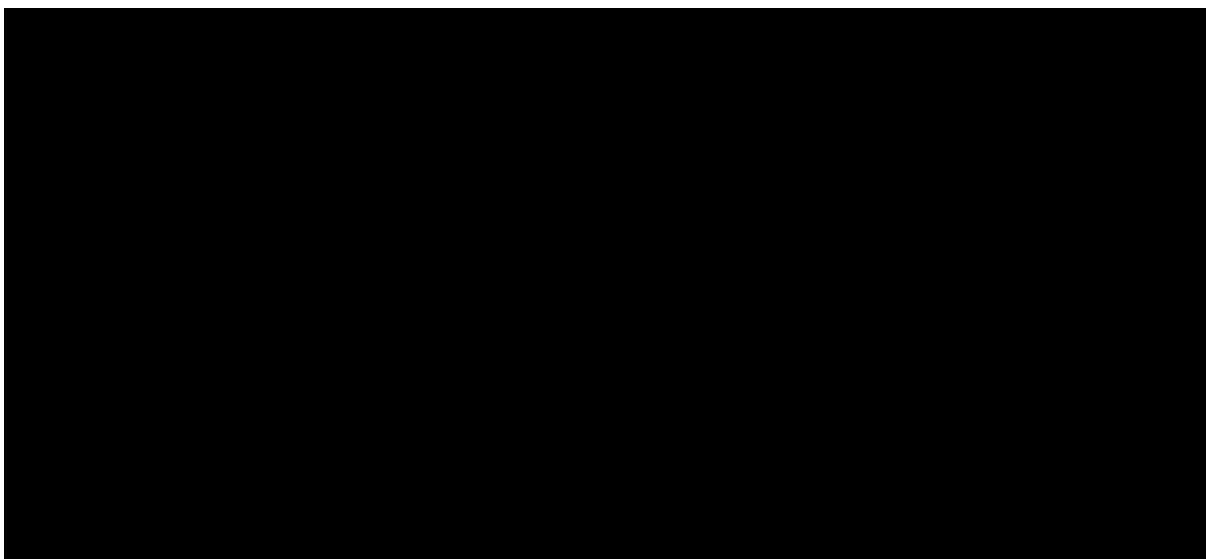


Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<b>Rok 4</b>				
<b>ŁĄCZNIE</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Pertuzumab</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trastuzumab i.v.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Trastuzumab s.c.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standardowa CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty ryczałtu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.



### 1.14.2 Wyniki analizy wrażliwości

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
<b>Cena leku Perjeta</b>	<p>Koszt jednostkowy: █████ zł/mg (PPP)</p> <p>Przyjęta w analizie podstawowej cena leku Perjeta® jest propozycją wnioskodawcy, zgodną z aktualnie obowiązującym RSS (Rozdział 1.3)</p>	<p>Koszt jednostkowy: █████ zł/mg (PPP)</p> <p>Obecnie obowiązująca w ramach RSS cena zbytu netto leku Perjeta® zwiększona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę (Rozdział 3.5.1)</p> <p>Koszt jednostkowy: █████ zł/mg (PPP)</p> <p>Obecnie obowiązująca w ramach RSS cena zbytu netto leku Perjeta® zmniejszona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę (Rozdział 3.5.2)</p>
<b>Koszty nawrotu raka piersi</b>	<p>W analizie podstawowej nie uwzględniono oszczędności związanych z kosztami nawrotu raka piersi</p>	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym uwzględniono oszczędności kosztów nawrotu raka piersi u chorych stosujących leczenie P + T + CTH (Rozdział 3.5.3)</p>
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	<p>Liczebności populacji docelowej:</p> <p>Rok 1: 1 649</p> <p>Rok 2: 1 664</p> <p>Rok 3: 1 680</p> <p>Rok 4: 1 696</p> <p>Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z publikacji MPZ 2015, Barron 2009, Bilous 2012 oraz badania Roche 2016 (Rozdział 1.7)</p>	<p>Liczebności populacji docelowej:</p> <p>Rok 1: 1 954/ Rok 2: 1 972</p> <p>Rok 3: 1 991 / Rok 4: 2 009</p> <p>Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z publikacji AWA Afinitor 2016, Barron 2009, Bilous 2012 oraz badania Roche 2016 (Rozdział 3.5.4)</p> <p>Liczebności populacji docelowej:</p> <p>Rok 1: 1 446 / Rok 2: 1 459</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
		Rok 3: 1 473 / Rok 4: 1 486 Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z publikacji <i>KRN 2014, Barron 2009, Bilous 2012</i> oraz <i>badania Roche 2016 (Rozdział 3.5.5)</i>  Liczebności populacji docelowej: Rok 1: 1 290 / Rok 2: 1 302 Rok 3: 1 314 / Rok 4: 1 326 Oszacowana w wariancie podstawowym liczebność populacji docelowej została skorygowana o liczbę rzeczywiście leczonych chorych w ramach programu leczenia raka piersi w Polsce: leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego ( <i>Rozdział 3.5.6</i> )
Udział pacjentów, którzy otrzymają terapię pertuzumabem	1 rok: 90,0% 2 rok: 100,0% 3 rok: 100,0% 4 rok: 100,0%	1 rok: 63,0% 2 rok: 70,0% 3 rok: 70,0% 4 rok: 70,0%  Przyjęto korektę na podstawie <i>NICE 2016</i>
Masa ciała	Średnia masa ciała: █████ kg. Wartość zaczerpnięta z analizy ekonomicznej produktu Herceptin® w podaniu podskórnym, stosowanego w leczeniu chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 ( <i>MAHTA 2013a, MAHTA 2013b</i> ). ( <i>Rozdział 1.11.2</i> )	Średnia masa ciała: 67,26 kg. Wartość pochodząca z badania z randomizacją <i>NeoSphere (Rozdział 3.5.8)</i>  Średnia masa ciała: 73,10 kg. Wartość pochodząca z raportu <i>NICE 2016 (Rozdział 3.5.9)</i>
Udziały leczenia neoadjuwantowego	Scenariusz nowy: P + T(i.v.) + CTH: 100% P + T(s.c.) + CTH: 0% ( <i>Rozdział 1.11</i> )	Scenariusz nowy: P + T(i.v.) + CTH: 85% P + T(s.c.) + CTH: 15% ( <i>Rozdział 3.5.10</i> )
Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego	Liczba cykli leczenia: 4,37 W celu oszacowania średniej liczby cykli leczenia neoadjuwantowego przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie liczby oraz kosztów poszczególnych świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. ( <i>Kozierkiewicz 2013</i> ) ( <i>Rozdział 1.11.1</i> )	Liczba cykli leczenia: 3 Zgodnie z <i>ChPL Perjeta® 2016</i> minimalna liczba cykli leczenia produktem <i>Perjeta®</i> podawanym w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowym trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi. ( <i>Rozdział 3.5.11</i> )  Liczba cykli leczenia: 6 Zgodnie z <i>ChPL Perjeta® 2016</i> maksymalna liczba cykli leczenia produktem <i>Perjeta®</i> podawanym w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowym trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi. ( <i>Rozdział 3.5.11</i> )

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

#### Analiza podstawowa

- I. Cena leku Perjeta® zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Perjeta® zmniejszona o 5%;
- III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi;
- IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o *AWA Afinitor 2016*;
- V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o *KRN 2014*;
- VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie;
- VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z *NICE 2016*;
- VIII. Masa ciała z *NeoSphere (67,26 kg)*;
- IX. Masa ciała pacjentów z *NICE 2016 (73,10 kg)*;
- X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%);
- XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego;
- XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego;

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.14.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem RSS.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, z RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>I. Cena leku Perjeta® zwiększona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
<b>II. Cena leku Perjeta® zmniejszona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
<b>III. Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	████	██████████
<b>IV. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o AWA Afinitor 2016</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o KRN 2014</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z NICE 2016</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VIII. Masa ciała z NeoSphere (67,26 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>IX. Masa ciała pacjentów z NICE 2016 (73,10 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 4	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
<b>XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 2	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 3	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 4	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
<b>XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 2	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 3	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
Rok 4	RAZEM	████████	████████	████████
	Perjeta®	████████	██	████████
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		
		████████		



[Redacted content]

### 1.14.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględnienia RSS.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, bez RSS.

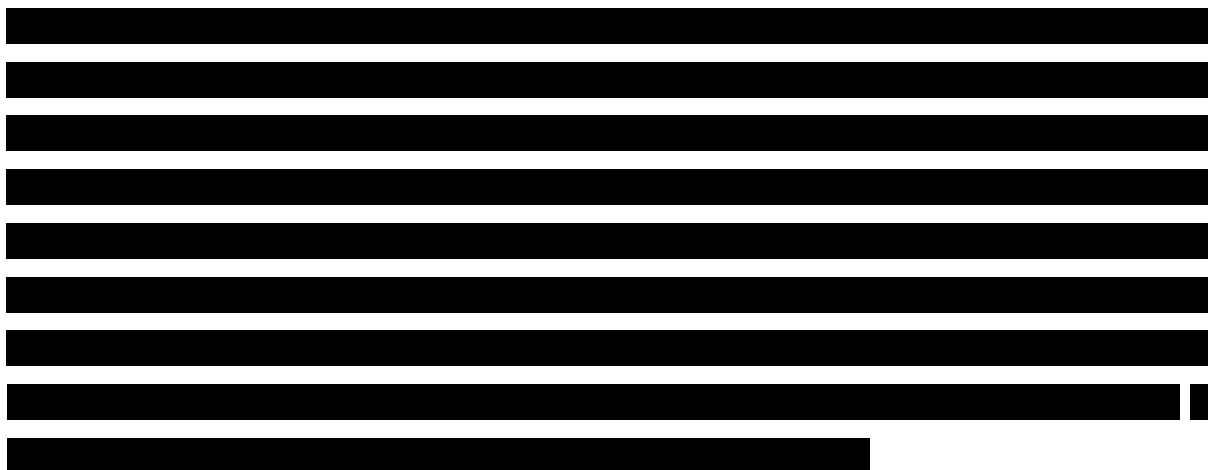
Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>Analiza podstawowa</b>				
Rok 1	RAZEM	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Perjeta®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Rok 2	RAZEM	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Perjeta®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Rok 3	RAZEM	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Perjeta®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Rok 4	RAZEM	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Perjeta®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>I. Cena leku Perjeta® zwiększona o 5%</b>				
Rok 1	RAZEM	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Perjeta®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>II. <u>Cena leku Perjeta® zmniejszona o 5%</u></b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>III. <u>Uwzględnienie oszczędności z kosztów nawrotu raka piersi</u></b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>IV. <u>Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o AWA Afinitor 2016</u></b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>V. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o KRN 2014</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VI. Liczebność populacji docelowej z korektą o liczbę aktualnie leczonych w programie</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VII. Udział pacjentów otrzymujących terapię pertuzumabem z NICE 2016</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>VIII. Masa ciała z NeoSphere (67,26 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>IX. Masa ciała pacjentów z NICE 2016 (73,10 kg)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
<b>X. Alternatywne udziały leczenia neoadjuwantowego (P + T(i.v.) + CTH: 85%, P + T(s.c.) + CTH: 15%)</b>				
Rok 1	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 2	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 3	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████
Rok 4	RAZEM	██████████	██████████	██████████
	Perjeta®	██████████	██	██████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
<b>XI. Minimalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 3	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 4	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>XII. Maksymalna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego</b>				
Rok 1	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 3	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 4	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perjeta®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				



### 1.15 Dyskusja i ograniczenia analizy

Głównym celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Perjeta® (pertuzumab) stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu.

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Perjeta, pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu (*ChPL Perjeta® 2016*). Populacja docelowa została oszacowana w oparciu o najbardziej wiarygodne z odnalezionych danych. Głównie korzystano z danych sprawozdawczych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z badań klinicznych w których populacja docelowa była w dużym stopniu tożsama z populacją wnioskowaną. Oszacowana liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym pertuzumabu wynosi od 1 649 chorych w pierwszym roku refundacji do 1 696 chorych w czwartym roku refundacji produktu Perjeta®.



Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- Założenie dotyczące scenariusza istniejącego w którym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie neoadjuwantowe trastuzumabem (s.c.) obarczone jest niepewnością wynikającą z faktu, że w chwili obecnej nie ma dostępnych danych NFZ dotyczących udziałów pacjentów z populacji docelowej otrzymujących aktualnie leczenie neoadjuwantowe trastuzumabem s.c. Nie jest również możliwe przeprowadzenie żadnych wiarygodnych prognoz dotyczących tych udziałów w przyszłości. Możliwe jest, że część pacjentów z populacji docelowej w rzeczywistej praktyce klinicznej nie otrzymuje terapii neoadjuwantowej trastuzumabem s.c., a są oni od razu kierowani na zabieg operacyjny (chorzy na raka piersi operacyjnego). Należy jednak zwrócić uwagę, że po zabiegu operacyjnym, pacjenci ci zostaną zakwalifikowani do leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem s.c., które będzie trwało do 12 miesięcy, zatem nie powinno to wpłynąć na wydatki inkrementalne.
- Przyjęcie, że 100% pacjentów w scenariuszu nowym otrzyma pertuzumabu jest założeniem arbitralnym. Należy jednak zauważyć jednocześnie, że jest to założenie konserwatywne, gdyż przyjęcie niższego odsetka zmniejsza wydatki inkrementalne - w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym w oparciu o analizę *NICE 2016* założono, że 70% spośród kwalifikujących się do terapii pertuzumabem ją otrzyma i odnotowano niższe wydatki inkrementalne.

### 1.16 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania pertuzumabu (Perjeta®) w ramach Programu lekowego leczenia neoadjuwantowego dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem nawrotu nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia raka piersi zdefiniowane w opisie programu (*APD Perjeta® 2017*).

### 1.17 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie leku Perjeta® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Perjeta® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 43).

*Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Perjeta®.*

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
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
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 1.18 Wnioski końcowe





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.



- Koziarkiewicz 2013** Koziarkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- KRN 2014** Krajowy Rejestr Nowotworów.  
Dostęp on-line: <http://epid.coi.waw.pl>  
Data dostępu: 12.01.2017 r.
- MAHTA 2013a** ██████████ (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
- MAHTA 2013b** ██████████ (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Efektywne działanie przez mapowanie. Kardiologia i onkologia.  
Dostęp on-line: [http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ\\_onkologia\\_Polska.pdf](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf)  
Data dostępu 21.02.2017 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/02/2017** Obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
- NFZ 14/2017** Zarządzenie nr 14/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 23/02/2017** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – listopad 2016 r.  
Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html>  
Data dostępu: 23.02.2017 r.
- NICE 2016** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer [ID767].  
Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/documents/committee-papers-2>  
Data dostępu: 21.02.2017 r.
- PUO 2015** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Aktualizacja na dzień 03.12.2014.  
Dostęp on-line: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_05\\_Rak%20piersii.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf)  
Data dostępu: 21.02.2017 r.
- Roche 2016** Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi.

## Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę

**Schneeweiss  
2013  
(Tryphaena)**

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24(9):2278-2284

**Ustawa 2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii raka piersi

#### 3.1.1 Doksorubicyna

Tabela 44. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających doksorubicynę w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Adriblastina PFS 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	10	6824	68239	50586,54
Adriblastina PFS 2 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	50	17022	851082	540830,08
Doxorubicin - Ebewe 1 mg x 1 fiol.po 5 ml	10	6964	69642	51143,84
Doxorubicin - Ebewe 1 mg x 1 fiol.po 25 ml	50	13731	686559	452484,45
Doxorubicin - Ebewe 1 mg x 1 fiol.po 50 ml	100	3756	375571	246942,00
Doxorubicin - Ebewe 1 mg x 1 fiol.po 100 ml	200	7027	1405311	833967,35
Doxorubicin medac 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	10	1866	18656	15259,17
Doxorubicin medac 2 mg/ml x 1 fiol.po 10 ml	20	946	18926	15465,04
Doxorubicin medac 2 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	50	5043	252133	183547,65
Doxorubicin medac 2 mg/ml x 1 fiol.po 75 ml	150	284	42633	28681,91
Doxorubicin medac 2 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	200	987	197498	126467,65
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	10	5849	58488	43253,32
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml x 1 fiol. a 25 ml	50	12760	638011	367848,75
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	200	2892	578420	275665,12
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 10 ml	20	194	3873	2912,31
Doxorubicinum Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	100	512	51193	27093,43
Koszt jednostkowy [zł/mg]			<b>0,614</b>	

### 3.1.2 Cyklofosfamid

Tabela 45. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających cyklofosfamid w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Endoxan 200 mg x 1 fiol.po 10 ml	200	27998	5599546	412498,25
Endoxan 1000 g x 1 fiol.po 75 ml	1 000	72081	72080525	4016031,06
Koszt jednostkowy [zł/mg]				<b>0,057</b>

### 3.1.3 Paklitaksel

Tabela 46. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających paklitaksel w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	30	4	132	111,43
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml x 1 fiol.po 16,7 ml	100	3655	365495	139800,78
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	150	280	42059	11199,83
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	300	6836	2050720	624569,61
Paclitaxel Kabi 6 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	600	2800	1680187	444248,57
Paclitaxel-Ebewe 30 mg x 1 fiol.po 5 ml	30	2381	71429	37229,63
Paclitaxel-Ebewe 100 mg x 1 fiol.po 16,7 ml	100	8870	886966	397652,25
Paclitaxel-Ebewe 150 mg x 1 fiol.po 25 ml	150	1528	229145	93319,41
Paclitaxel-Ebewe 300 mg x 1 fiol.po 50 ml	300	15951	4785168	1735984,85
Paclitaxelum Accord 6 mg/ml x 1 fiol. a 5 ml	30	4145	124346	64802,51
Paclitaxelum Accord 6 mg/ml x 1 fiol. a 16,7 ml	100	12422	1242167	472624,75
Paclitaxelum Accord 6 mg/ml x 1 fiol. a 50 ml	300	9118	2735527	958654,06
Paclitaxelum Accord 6 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	150	935	140248	59581,46
Paclitaxelum Accord 6 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	600	1852	1111152	399865,85
Sindaxel 6 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	300	5490	1647059	843091,55
Sindaxel 6 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	30	1538	46147	31265,03
Sindaxel 6 mg/ml x 1 fiol.po 16,67 ml	100	4403	440270	229220,60

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Sindaxel 6 mg/ml x 1 fiol.po 43,33 ml	260	2068	537790	241496,54
Koszt jednostkowy [zł/mg]				<b>0,374</b>

### 3.1.4 Docetaksel

Tabela 47. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających docetaksel w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Camitotic 20 mg/ml x 1 fiol.po 1 ml	20	5286	105727	140475,78
Camitotic 20 mg/ml x 1 fiol.po 4 ml	80	5131	410503	400150,82
Camitotic 20 mg/ml x 1 fiol.po 7 ml	140	8646	1210405	1346995,32
Docetaxel - Ebewe 10 mg/ml x 1 fiol.po 2 ml	20	6979	139587	136345,92
Docetaxel - Ebewe 10 mg/ml x 1 fiol.po 8 ml	80	7386	590852	517563,21
Docetaxel - Ebewe 10 mg/ml x 1 fiol.po 16 ml	160	4091	654529	466787,58
Docetaxel Accord 20 mg/ml x 1 fiol.a 1 ml	20	4928	98563	83657,19
Docetaxel Accord 20 mg/ml x 1 fiol.a 4 ml	80	7727	618158	508908,34
Docetaxel Accord 20 mg/ml x 1 fiol.a 8 ml	160	2227	356299	222652,63
Docetaxel Kabi 80 CHPL x 1 fiol.po 4 ml	80	0	0	0,00
Docetaxel Kabi 120 CHPL x 1 fiol.po 6 ml	120	0	0	0,00
Docetaxel Kabi 160 CHPL x 1 fiol.po 8 ml	160	0	0	0,00
Docetaxel Kabi 180 CHPL x 1 fiol.po 9 ml	180	0	0	0,00
Docetaxel Kabi 20 mg/ml x 1 fiol.po 1 ml	20	0	0	0,00
Koszt jednostkowy [zł/mg]				<b>0,914</b>

### 3.1.5 Fluorouracyl

Tabela 48. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających fluorouracyl w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
5 Fluorouracil - Ebewe 50 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	5 000	19519	97593910	1351653,79



Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
5 Fluorouracil - Ebewe 1000 mg x 1 fiol.po 20 ml	1 000	6083	6083181	90326,86
Fluorouracil 1000 medac 50 mg/ml x 1 fiol.po 20 ml	1 000	5687	5687446	82218,09
Fluorouracil 500 medac 50 mg/ml x 1 fiol.po 10 ml	500	2601	1300445	18177,40
Fluorouracil 5000 medac 50 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	5 000	46545	232724962	3163580,58
Fluorouracil Accord 50 mg/ml x 1 fiol. a 5 ml	250	1168	292070	3751,51
Fluorouracil Accord 50 mg/ml x 1 fiol. a 10 ml	500	1533	766516	9265,37
Fluorouracil Accord 50 mg/ml x 1 fiol. a 20 ml	1 000	11405	11405140	134147,20
Fluorouracil Accord 50 mg/ml x 1 fiol. a 100 ml	5 000	16687	83436561	981628,98
Fluorouracil Accord 50 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	2 500	325	812908	10835,09
Koszt jednostkowy [zł/mg]				<b>0,013</b>

### 3.1.6 Epirubicyna

Tabela 49. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających epirubicynę w okresie I-XI.2016 r.

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Epimedac 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	10	553	5527	8922,81
Epimedac 2 mg/ml x 1 fiol.po 10 ml	20	143	2868	5718,07
Epimedac 2 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	50	1619	80969	123479,43
Epimedac 2 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	100	635	63480	99280,57
Epimedac 2 mg/ml x 1 fiol.po 100 ml	200	0	0	0,00
Epirubicin - Ebewe 10 mg x 1 fiol.po 5 ml	10	1269	12688	20815,55
Epirubicin - Ebewe 50 mg x 1 fiol.po 25 ml	50	2689	134446	198032,14
Epirubicin - Ebewe 100 mg x 1 fiol.po 50 ml	100	743	74327	100719,66
Epirubicin - Ebewe 200 mg x 1 fiol.po 100 ml	200	143	28605	38867,15
Epirubicin Accord 2 mg/ml x 1 fiol. a 5 ml	10	2726	27263	43625,96
Epirubicin Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 10 ml	20	87	1738	2561,87

Nazwa produktu leczniczego	Liczba jednostek w opakowaniu [mg]	Liczba opakowań	Liczba mg	Wartość refundacji [zł]
Epirubicin Accord 2 mg/ml x 1 fiol. a 25 ml	50	2713	135664	173885,20
Epirubicin Accord 2 mg/ml x 1 fiol. a 100 ml	200	304	60834	56632,93
Epirubicin Accord 2 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	100	8	814	622,52
Episindan 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml	10	1172	11724	18249,03
Episindan 2 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	50	1182	59106	72940,02
Episindan 2 mg/ml x 1 fiol.po 50 ml	100	791	79120	88685,04
Farmorubicin PFS 2 mg/ml x 1 fiol.po 5 ml (szklana)	10	1372	13715	25835,49
Farmorubicin PFS 2 mg/ml x 1 fiol.po 25 ml	50	2520	126010	190944,81
Koszt jednostkowy [zł/mg]				<b>1,382</b>

### 3.2 Oszacowanie kosztów przepisania i podania leków

Poniższe oszacowanie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla produktu Perjeta®, innego leku wytwarzanego przez wnioskodawcę, wykonanej przez MAHTA (MAHTA 2013a, MAHTA 2013b).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.3 Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków – dane z bazy NFZ

Tabela 53. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 1 (na podstawie Kozierekiewicz 2013).

№	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31	31
32	32	32	32	32	32	32	32	32
33	33	33	33	33	33	33	33	33
34	34	34	34	34	34	34	34	34
35	35	35	35	35	35	35	35	35
36	36	36	36	36	36	36	36	36
37	37	37	37	37	37	37	37	37
38	38	38	38	38	38	38	38	38
39	39	39	39	39	39	39	39	39
40	40	40	40	40	40	40	40	40
41	41	41	41	41	41	41	41	41
42	42	42	42	42	42	42	42	42
43	43	43	43	43	43	43	43	43
44	44	44	44	44	44	44	44	44
45	45	45	45	45	45	45	45	45
46	46	46	46	46	46	46	46	46
47	47	47	47	47	47	47	47	47
48	48	48	48	48	48	48	48	48
49	49	49	49	49	49	49	49	49
50	50	50	50	50	50	50	50	50



















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







+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
+	+					+	+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+				+	+	+		+
+	+						+		
+	+						+		+
+									
+	+						+		
+	+								
+	+						+		+
+	+						+		
+	+						+		
+	+								
+	+				+		+		+
+							+		
+	+					+	+		+
+	+								
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+					+	+		+
+	+		+				+		+

+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
+	+						+		
+	+					+	+		+
+	+						+		+
+	+						+		
+	+					+	+		+
+							+		
+	+			+	+	+	+		
+	+					+	+		+
+							+		
+	+						+		
+	+						+		+
+	+						+		
+	+					+	+		+
+									
+	+						+		
+			+						
+	+						+		+
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+				+		+		
+	+						+		
+	+						+		





+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
-	-				-		-		
-	-								-
-	-								-
-	-						-		-
-	-						-		-
-	-								
-	-								
-	-								
-	-		-						
-	-		-				-		-
-	-						-		
-	-								
-							-		
-									
-	-								-
-	-						-		
-	-						-		-
-	-								
-	-								
-	-						-		
-	-						-		
-	-						-		
-	-						-		
-	-						-		
-	-						-		-

+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+



+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
+	+						+		
+									
+							+		+
+	+						+		
+							+		+
+	+						+		+
+	+								+
+	+								
+	+					+	+		+
+	+						+		
+	+						+		
+	+						+		
+	+								
+	+								
+	+								
+	+								
+	+								
+	+					+	+		+
+	+								
+	+						+		
+	+						+		+
+	+						+		+
+							+		





+	+	+	-	+	+	+	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 55. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 1 (na podstawie Kozierkiewicz 2013).

+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabela 56. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 2 (na podstawie Kozierkiewicz 2013).

Grupa	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2	HER2
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+
27	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33	+	+	+	+	+	+	+	+	+
34	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35	+	+	+	+	+	+	+	+	+
36	+	+	+	+	+	+	+	+	+
37	+	+	+	+	+	+	+	+	+
38	+	+	+	+	+	+	+	+	+
39	+	+	+	+	+	+	+	+	+
40	+	+	+	+	+	+	+	+	+
41	+	+	+	+	+	+	+	+	+
42	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43	+	+	+	+	+	+	+	+	+
44	+	+	+	+	+	+	+	+	+
45	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47	+	+	+	+	+	+	+	+	+
48	+	+	+	+	+	+	+	+	+
49	+	+	+	+	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+	+	+	+	+
51	+	+	+	+	+	+	+	+	+
52	+	+	+	+	+	+	+	+	+
53	+	+	+	+	+	+	+	+	+
54	+	+	+	+	+	+	+	+	+
55	+	+	+	+	+	+	+	+	+
56	+	+	+	+	+	+	+	+	+
57	+	+	+	+	+	+	+	+	+
58	+	+	+	+	+	+	+	+	+
59	+	+	+	+	+	+	+	+	+
60	+	+	+	+	+	+	+	+	+
61	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+
64	+	+	+	+	+	+	+	+	+
65	+	+	+	+	+	+	+	+	+
66	+	+	+	+	+	+	+	+	+
67	+	+	+	+	+	+	+	+	+
68	+	+	+	+	+	+	+	+	+
69	+	+	+	+	+	+	+	+	+
70	+	+	+	+	+	+	+	+	+
71	+	+	+	+	+	+	+	+	+
72	+	+	+	+	+	+	+	+	+
73	+	+	+	+	+	+	+	+	+
74	+	+	+	+	+	+	+	+	+
75	+	+	+	+	+	+	+	+	+
76	+	+	+	+	+	+	+	+	+
77	+	+	+	+	+	+	+	+	+
78	+	+	+	+	+	+	+	+	+
79	+	+	+	+	+	+	+	+	+
80	+	+	+	+	+	+	+	+	+
81	+	+	+	+	+	+	+	+	+
82	+	+	+	+	+	+	+	+	+
83	+	+	+	+	+	+	+	+	+
84	+	+	+	+	+	+	+	+	+
85	+	+	+	+	+	+	+	+	+
86	+	+	+	+	+	+	+	+	+
87	+	+	+	+	+	+	+	+	+
88	+	+	+	+	+	+	+	+	+
89	+	+	+	+	+	+	+	+	+
90	+	+	+	+	+	+	+	+	+
91	+	+	+	+	+	+	+	+	+
92	+	+	+	+	+	+	+	+	+
93	+	+	+	+	+	+	+	+	+
94	+	+	+	+	+	+	+	+	+
95	+	+	+	+	+	+	+	+	+
96	+	+	+	+	+	+	+	+	+
97	+	+	+	+	+	+	+	+	+
98	+	+	+	+	+	+	+	+	+
99	+	+	+	+	+	+	+	+	+
100	+	+	+	+	+	+	+	+	+



Tabela 59. Koszt NFZ po uwzględnieniu wnioskowanego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin 150 mg do podawania dożylnego –propozycja wnioskodawcy.

Produkt leczniczy	Koszt NFZ po uwzględnieniu RSS [zł]	Koszt 1 mg leku [zł]
Perjeta® 420 mg	██████████	██████████
Herceptin® 600 mg	██████	██████

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową kalkulację kosztu leków stosowanych w ramach schematu chemioterapii przedoperacyjnej P + T(s.c.).

Tabela 60. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu P + T(s.c.).

Substancja czynna	Dawka jednorazowa [mg]*	Dawka na cykl [mg]	Koszt jednostkowy [zł/mg]		Koszt leku na cykl [zł/cykl]		
			Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	
Cykl 1	Pertuzumab	840,00	840,00	██████	██████	██████████	██████████
	Trastuzumab sc	600,00	600,00	█	██████	█	██████████
Cykl 2+	Pertuzumab	420,00	420,00	██████	██████	██████████	██████████
	Trastuzumab sc	600,00	600,00	█	██████	█	██████████

\* W analizie kosztów przyjęto średnią masę ciała pacjentek w wysokości 70,08 kg (Rozdział 1.11.2).

W analizie założono, że całkowity czas leczenia P + T(s.c.) stosowanego z neoadjuwantową CTH będzie wynosił 4,37 cykli (Rozdział 1.11.1).

Tabela 61. Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.).

Nr cyklu	Koszt za cykl schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.) [zł/cykl]		Liczba cykli leczenia	Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.) [zł]	
	Z RSS	Bez RSS		Z RSS	Bez RSS
1 cykl	██████	██████	1	██████	██████
od 2 cyklu	██████	██████	3,37	██████	██████

Całkowity łączny koszt schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.) wynosi ██████████

Ponieważ produkt Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym powinien być podawany w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi do schematu P + T(s.c.) należało doliczyć koszty schematu neoadjuwantowej CTH. Koszt schematu neoadjuwantowej CTH w skojarzeniu z pertuzumabem i trastuzumabem do podawania dożylnego i podskórnego jest taki sam i został przedstawiony w rozdziale 1.11.3 (Tabela 26).

Koszty podania oraz koszty diagnostyki i monitorowania terapii neoadjuwantowej P + T(s.c.) + CTH są na tym samym poziomie co schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.) + CTH i zostały szczegółowo opisane w rozdziale 1.1.11.1. (Tabela 27, Tabela 28).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 62. Podsumowanie kosztów terapii P + T(s.c.) + CTH.

Kategoria kosztów	Całkowite koszty [zł]	
	Z RSS	Bez RSS
<b><u>P + T(s.c.) + CTH</u></b>		
Koszt leków	Pertuzumab	██████
	Trastuzumab s.c.	█
	CTH	642,20
Koszt podania leków	██████	██████
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia	666,78	666,78
<b>łącznie koszt</b>	██████	██████

### 3.5 Analiza wrażliwości – charakterystyka wariantów

#### 3.5.1 Cena leku Perjeta® zwiększona o 5% - wariant I

Tabela 63. Cena produktu leczniczego Perjeta® zwiększona o 5%.

Produkt leczniczy	Koszt za 1 mg [zł/mg] – analiza podstawowa	Koszt za 1 mg [zł/mg] zwiększony o 5%
Perjeta, 420 mg	■	■

#### 3.5.2 Cena leku Perjeta® zwiększona o 5% - wariant II

Tabela 64. Cena produktu leczniczego Perjeta® zmniejszona o 5%.

Produkt leczniczy	Koszt za 1 mg [zł/mg] – analiza podstawowa	Koszt za 1 mg [zł/mg]
Perjeta, 420 mg	■	■

#### 3.5.3 Uwzględnienie kosztów nawrotu raka piersi - wariant III

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym uwzględniono oszczędności kosztów nawrotu raka piersi u chorych stosujących leczenie P + T + CTH; istotny klinicznie i statystycznie wpływ dodania pertuzumabu do standardowego leczenia na częstość nawrotów raka piersi wykazano w kluczowym badaniu z randomizacją NeoSphere. Koszty nawrotu raka piersi w horyzoncie pięciu lat stosowania pertuzumabu zostały wyliczone na podstawie modelu ekonomicznego w wyniku przeprowadzenia symulacji w horyzoncie 1-letnim, 2-letnim, 3-letnim, 4-letnim oraz 5-letnim, bez uwzględniania dyskontowania kosztów. (pozostałe założenia przyjęto zgodnie z analizą podstawową CUA). Skumulowane roczne koszty nawrotu raka piersi w horyzoncie pierwszych pięciu lat po rozpoczęciu leczenia pertuzumabem i odpowiadające im koszty dla leczenia standardowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Koszty nawrotów raka piersi w pierwszych latach po wprowadzeniu leczenia pertuzumabem.

Horyzont	Koszty nawrotów raka piersi [zł]	
	P + T + Dx	T + Dx
Rok 1	1 141	1 428
Rok 2	7 975	9 251
Rok 3	13 951	15 682
Rok 4	17 673	19 659
Rok 5	19 746	21 834



Roczne (nieskumulowane) oszczędności uzyskiwane w wyniku wprowadzenia leczenia pertuzumabem u jednego chorego obliczono jako różnicę kosztów nawrotów raka piersi ponoszonych w danym roku w ramionach P +T + Dx oraz T + Dx.

Tabela 66. Roczne oszczędności w kosztach leczenia nawrotu raka piersi związanych z wprowadzeniem pertuzumabu w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Rok od rozpoczęcia leczenia pertuzumabem	Oszczędności [zł/rok]
Rok 1	287
Rok 2	1 276
Rok 3	1 730
Rok 4	1 986
Rok 5	2 088

Oszczędności kosztów nawrotu raka piersi naliczono w scenariuszu nowym u pacjentów stosujących pertuzumab (odejmując od wydatków całkowitych scenariusza nowego).

### 3.5.4 Liczebność populacji docelowej na podstawie AWA Afinitor 2016 – wariant IV

Tabela 67. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości wariant IV.

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce	24 330	24 557	24 785	25 016	25 250	25 485
<i>Udział chorych na raka piersi z rozpoznaniem w stopniu I-III (MPZ 2015)</i>						85,4%
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III	20 774	20 968	21 163	21 361	21 560	21 761
<i>W tym: udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2 (Baron 2009)</i>						88,0%
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi	18 281	18 452	18 624	18 797		19 149
<i>W tym: udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego (Bilous 2012)</i>						16,9%
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stopniu I-III z nadekspresją receptora HER2	3 090	3 118	3 147	3 177	3 206	3 236
<i>W tym: udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym</i>						62,7%
<b>Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym</b>	1 936	1 954	1 972	1 991	2 009	2 028

### 3.5.5 Liczebność populacji docelowej na podstawie KRN 2014 – wariant V

Tabela 68. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości wariant V.

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce	18 000	18 168	18 337	18 508	18 681	18 855
<i>Udział chorych na raka piersi z rozpoznaniem w stopniu I-III (MPZ 2015)</i>					85,4%	
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III	15 370	15 513	15 657	15 803	15 951	16 099
<i>W tym: udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2 (Barron 2009)</i>					88,0%	
Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi	13 525	13 651	13 778	13 907	14 037	14 167
<i>W tym: udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego (Bilous 2012)</i>					16,9%	
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stopniu I-III z nadekspresją receptora HER2	2 286	2 307	2 329	2 350	2 372	2 394
<i>W tym: udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym</i>					62,7%	
<b>Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym</b>	<b>1 432</b>	<b>1 446</b>	<b>1 459</b>	<b>1 473</b>	<b>1 486</b>	<b>1 500</b>

### 3.5.6 Uwzględnienie korekty o liczbę rzeczywiście leczonych w programie - wariant VI

Ponieważ w chwili obecnej aktualnie w Polsce realizowany jest program lekowy leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego podjęto próbę ustalenie różnicy w liczbie pacjentów rzeczywiście otrzymujących to leczenie oraz w prognozowanej liczbie kwalifikujących się do tej terapii obliczonej na podstawie danych epidemiologicznych.

Na podstawie badania *Roche 2016* ustalono, że [ ] chorych na raka piersi (patrz: Tabela 7, suma chorych na raka piersi w stopniu I-T1c N0, II –T0-2 N0-1, IIIA-T0-3 N1-2 tj. populacja spełniająca kryteria kwalifikacji pod względem zaawansowania nowotworu piersi do leczenia adjuwantowego trastuzumabem do podawania dożylnego) spośród [ ] chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania od I do III kwalifikowałyby się aktualnie do programu leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego. Na podstawie powyższych danych z badania *Roche 2016* oszacowano, że pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem do podawania podskórnego stanowią 88% ogółu chorych na raka piersi w 2016 roku.

Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 oszacowana dla 2016 roku w wyniku oszacowania epidemiologicznego jest równa 2 583 chorych.

Wobec czego liczba chorych kwalifikujących się do leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego ustalona w wyniku oszacowania epidemiologicznego wynosi 2 283 chorych (= 88% × 2 583) w 2016 roku.

Z kolei na podstawie danych NFZ zamieszczonych w *AWA Perjeta® 2015* oszacowano że w 2014 roku liczebność populacji chorych na raka piersi leczonych terapią adjuwantową za pomocą trastuzumabu podawanego dożylnie wynosiła 1 753 pacjentów. Następnie wykorzystując roczny wzrost liczby nowych rozpoznawień raka piersi w Polsce wynoszący 0,9%, oszacowano prawdopodobną liczbę pacjentów w programie lekowym leczenia adjuwantowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego w 2015 i 2016 roku.

*Tabela 69. Liczebność chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego (AWA Perjeta® 2015).*

Rok	Liczba pacjentów włączonych do programu lekowego (leczenie adjuwantowe, przerzutowy rak piersi)	Liczba pacjentów w programie lekowym leczonych trastuzumabem*	Liczba pacjentów w programie lekowym – leczenie adjuwantowe
2014	2 054	301	1 753 (= 2 054-301)
2016	Bd	Bd	1 769
2017	bd	Bd	1 786

\* liczba pacjentów leczona skojarzeniem trastuzumab + docetaksel/paklitaksel/inhibitor aromatazy

Oszacowano, w oparciu o rzeczywiste dane NFZ, że liczba pacjentów w programie lekowym leczonych terapią adjuwantową trastuzumabem do podawania dożylnego wynosiła 1 786 osób w 2016 roku.

Iloczyn prognozowanej w oszacowaniu epidemiologicznym liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii adjuwantowej raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego (n = 2 283) oraz rzeczywistej liczby chorych na raka piersi leczonych terapią adjuwantową za pomocą trastuzumabu do podawania dożylnego (n = 1 786) równy 78%, przyjęto jako korektę liczby nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym.

*Tabela 70. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym – analiza wrażliwości wariant VI.*

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym	1 634	1 650	1 665	1 680	1 696	1 712

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<i>Korekta o liczbę chorych leczonych w programie</i>						<i>78%</i>
<u>Skorygowana o liczbę chorych leczonych w programie</u> liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym	1 278	1 290	1 302	1 314	1 327	1 339

### 3.5.7 Struktura udziałów – wariant VII

W analizie *NICE 2016* mającej na celu ocenę leku Perjeta® stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym chorych na raka piersi HER2-dodatniego przyjęto założenie, że leczenie pertuzumabem otrzyma 70% chorych kwalifikujących się do tej terapii.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym udziały terapii P + T(i.v.) + CTH przyjęte w scenariuszu nowym w analizie podstawowej skorygowano udziałami tego leczenia z analizy *NICE 2016*.

*Tabela 71. Udziały terapii P + T(i.v.) + CTH oraz T(s.c.) + CTH stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym rak piersi w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym.*

	Terapia	Scenariusz nowy			
		I rok	II rok	III rok	I.V. rok
<i>NICE 2016</i>	Udział terapii T(s.c.) + CTH	30%	30%	30%	30%
	Udział terapii P + T(i.v.) + CTH	70%	70%	70%	70%
Analiza wrażliwości	Udział terapii T(s.c.) + CTH	37%	30%	30%	30%
	Udział terapii P + T(i.v.) + CTH	63%	70%	70%	70%

### 3.5.8 Alternatywna masa ciała z badania NeoSphere – wariant VIII

Alternatywna masa ciała przyjęta na podstawie badania z randomizacją NeoSphere w którym oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo pertuzumabu stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe, w skojarzeniu z trastuzumabem i przedoperacyjną chemioterapią w populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi, wczesnego – operacyjnego z wysokim ryzykiem nawrotu i miejscowo-zaawansowanego (z uwzględnieniem raka zapalnego). Średnia masa ciała w populacji docelowej (n = 417) z badania NeoSphere wynosiła 67,26 kg.

### 3.5.9 Alternatywna masa ciała z *NICE 2016* – wariant IX

Masa ciała chorych na raka piersi równa 73,1 kg przyjęta w raporcie *NICE 2016* oszacowana w oparciu o dane dotyczące populacji ogólnej kobiet w wieku 45-54 z Wielkiej Brytanii.

### 3.5.10 Alternatywna udziały terapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym- wariant X

Założono, że u 15% chorych na raka piersi otrzymujących leczenie neoadjuwantowe pertuzumabem zostanie ono podane w skojarzeniu z trastuzumabem do podawania podskórnego oraz CTH, natomiast u pozostałych pacjentów (85%) pertuzumab zostanie podawany w skojarzeniu z trastuzumabem do podawania dożylnego oraz CTH.

### 3.5.11 Alternatywna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego - wariant XI, wariant XII

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym przyjęto alternatywną długość leczenia neoadjuwantowego na podstawie *ChPL Perjeta® 2016*. Zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego Perjeta, pertuzumab w leczeniu neoadjuwantowym powinien być podawany przez 3-6 cykli w skojarzeniu ze stosowanym w terapii neoadjuwantowej trastuzumabem i chemioterapią jako część schematu leczenia wczesnego raka piersi (*ChPL Perjeta® 2016*).

Tabela 72. Alternatywna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego (*ChPL Perjeta® 2016*).

Wariant analizy wrażliwości	Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego
Wariant XI	3
Wariant XII	6

## 3.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu
[Redacted]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu
[Redacted]	model elektroniczny, oszacowanie populacji, obliczenia, założenia i opis metodyki, wyników i wniosków końcowych, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

### 3.7 Spis tabel

Tabela 1. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.....	4
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Perjeta® w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi.....	4
Tabela 3. Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce (prognoza na podstawie MPZ 2015).....	4
Tabela 4. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015). .....	4
Tabela 5. Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych raka piersi w Polsce rozpoznanych w stopniu I-III).....	4
Tabela 6. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych w stadium I-III z nadekspresją receptora HER2. ....	4
Tabela 7. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w populacji chorych na raka piersi w stopniu I-III (Roche 2016).....	4
Tabela 8. Struktura zaawansowania raka piersi z badań NeoSphere oraz Tryphaena (Gianni 2012, Schneeweiss 2013). .....	4
Tabela 9. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym. ....	4
Tabela 10. Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	4
Tabela 11. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana terapia jest obecnie stosowana. ....	4
.....	4
.....	4
.....	4
.....	4
Tabela 15. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu.....	4
Tabela 16. Dawkowanie schematu neoadjuwantowego P + T(i.v.).....	4
Tabela 17. Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin® 150 mg do podawania dożylnego – dane dostarczone przez wnioskodawcę.....	4
Tabela 18. Koszt NFZ po uwzględnieniu wnioskowanego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin 150 mg do podawania dożylnego –propozycja wnioskodawcy. ....	4
Tabela 19. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu P + T ( i.v.). .....	4
Tabela 20. Łączny koszt P oraz T(i.v.) stosowanych w schemacie neoadjuwantowym P + T(i.v.).....	4

Tabela 21. Liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia przedoperacyjnego chemioterapią – wyniki badania Roche 2016*.....	4
Tabela 22. Schematy neoadjuwantowej CTH stosowane w populacji docelowej.....	4
Tabela 23. Dawkowanie schematów neoadjuwantowej CTH.....	4
Tabela 24. Koszt pojedynczych cykli schematów stosowanych w ramach neoadjuwantowej CTH....	4
Tabela 25. Średni koszt za cykl schematu neoadjuwantowej CTH w przeliczeniu na pacjentkę.....	4
Tabela 26. Całkowity koszt schematu neoadjuwantowej CTH.....	4
Tabela 27. Łączny koszt podania schematu P + T(i.v.) + CTH.....	4
Tabela 28. Koszty monitorowania w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (NFZ 14/2017)...	4
Tabela 29. Dawkowanie schematu neoadjuwantowego T(s.c.).....	4
Tabela 30. Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS: produkt leczniczy Herceptin 600 mg do podawania podskórnego – dane dostarczone przez wnioskodawcę.....	4
Tabela 31. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu T(s.c.).....	4
Tabela 32. Łączny koszt T(s.c.) stosowanego w schemacie neoadjuwantowym T(s.c.) (z RSS / bez RSS). .....	4
Tabela 33. Łączny koszt podania schematu T(s.c.) + CTH.....	4
Tabela 34. Koszty monitorowania w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (NFZ 14/2017)...	4
Tabela 35. Podsumowanie analizy kosztów.....	4
Tabela 36. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.....	4
Tabela 37. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet płatnika (wariant podstawowy).....	4
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.....	4
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS...	4
Tabela 40. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.....	4
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, z RSS.....	4
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości: PPP, bez RSS.....	4
Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Perjeta®.....	4
Tabela 44. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających dokсорubicynę w okresie I-XI.2016 r.....	4
Tabela 45. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających cyklofosfamid w okresie I-XI.2016 r.....	4
Tabela 46. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających paklitaksel w okresie I-XI.2016 r.....	4

Tabela 47. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających docetaksel w okresie I-XI.2016 r.....	4
Tabela 48. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających fluorouracyl w okresie I-XI.2016 r.....	4
Tabela 49. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów zawierających epirubicynę w okresie I-XI.2016 r.....	4
.....	4
.....	4
.....	4
Tabela 53. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 1 (na podstawie Kozierekiewicz 2013). .....	4
Tabela 54. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych TRAS, cz. 2 (na podstawie Kozierekiewicz 2013). .....	4
Tabela 55. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 1 (na podstawie Kozierekiewicz 2013). .....	4
Tabela 56. Oszacowanie kosztu przepisania i podania leków u chorych leczonych LAP, cz. 2 (na podstawie Kozierekiewicz 2013). .....	4
Tabela 57. Dawkowanie schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.).....	4
Tabela 58. Koszt NFZ po uwzględnieniu aktualnie obowiązującego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin® 600 mg do podawania dożylnego – dane dostarczone przez wnioskodawcę.....	4
Tabela 59. Koszt NFZ po uwzględnieniu wnioskowanego RSS: produkt leczniczy Perjeta® i Herceptin 150 mg do podawania dożylnego –propozycja wnioskodawcy. ....	4
Tabela 60. Koszt pojedynczego cyklu neoadjuwantowego schematu P + T(s.c.).....	4
Tabela 61. Całkowity koszt schematu neoadjuwantowego P + T(s.c.).....	4
Tabela 62. Podsumowanie kosztów terapii P + T(s.c.) + CTH.....	4
Tabela 63. Cena produktu leczniczego Perjeta® zwiększona o 5%. .....	4
Tabela 64. Cena produktu leczniczego Perjeta® zmniejszona o 5%.....	4
Tabela 65. Koszty nawrotów raka piersi w pierwszych latach po wprowadzeniu leczenia pertuzumabem.....	4
Tabela 66. Roczne oszczędności w kosztach leczenia nawrotu raka piersi związanych z wprowadzeniem pertuzumabu w przeliczeniu na jednego pacjenta. ....	4
Tabela 67. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości wariant IV. ....	4
Tabela 68. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości wariant V. ....	4



Tabela 69. Liczebność chorych otrzymujących leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego (AWA Perjeta® 2015).....	4
Tabela 70. Liczba nowych przypadków raka piersi rozpoznanych z nadekspresją receptora HER2 kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego zgodnego ze wskazaniem rejestracyjnym – analiza wrażliwości wariant VI.....	4
Tabela 71. Udziały terapii P + T(i.v.) + CTH oraz T(s.c.) + CTH stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym rak piersi w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym.....	4
Tabela 72. Alternatywna liczba cykli leczenia neoadjuwantowego (ChPL Perjeta® 2016). .....	4

### 3.8 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii pertuzumabem we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego raka piersi. ....	4
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS. ....	4
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS. ....	4