

Ibrance (palbocycylib)

*w skojarzeniu z letrozolem
w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi
miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami,
bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej*

Analiza wpływu na budżet

Wersja 1.0

Kraków 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Streszczenie	5
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	9
Wykaz skrótów	10
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	12
1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	13
1.1.1. Cel.....	13
1.1.2. Metodyka.....	13
1.1.3. Założenia dotyczące refundacji produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) ze środków publicznych.....	14
1.1.4. Perspektywa analizy	17
1.1.5. Horyzont czasowy.....	17
1.1.6. Porównywane scenariusze	18
1.1.7. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	18
1.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	34
1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	35
1.1.10. Analiza kosztów	35
1.1.11. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet	47
1.1.12. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
1.1.13. Dyskusja i ograniczenia analizy.....	66
1.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	69
1.3. Aspekty etyczne i społeczne	69
1.4. Wnioski końcowe	70
2. Piśmiennictwo	72
3. Załączniki	76
3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	77
3.2. [REDACTED].....	
3.3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby zachorowań na raka piersi w latach 1999-2014.....	80
3.4. Liczebność populacji w wariantach analizy wrażliwości.....	80

3.5. Prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia.....	82
3.6. Prognozowana liczba zachorowań na raka piersi w latach 2015-2021.....	83
3.7. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi.....	83
3.8. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi.....	86
3.9. Wykaz leków refundowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu raka piersi.....	89
3.10. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017	93
3.11. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce (NFZ DGL).....	95
3.12. Spis tabel	96
3.13. Spis wykresów	99

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analizę przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ibrance® (palbocyclob) w ramach wnioskowanego programu lekowego, dotyczącego stosowania palbocyclobu w skojarzeniu z letrozolem (schemat PAL+LET) w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

Metodyka

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych

- Ibrance® 75 mg, 21 kapsułek twardych
- Ibrance® 100 mg, 21 kapsułek twardych
- Ibrance® 125 mg, 21 kapsułek twardych

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- Istniejącym, stanowiącym przedłużenie (na lata 2018-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Ibrance® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. W scenariuszu przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały (mierzone odsetkiem pacjentek) poszczególnych technologii opcjonalnych: hormonoterapii (HTH), chemioterapii (CTH) i chemioterapii z hormonoterapią podtrzymu-

jącą (CTH+HTH),

- Nowym, przedstawiającym sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance® we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2018 r.). Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ibrance® spowoduje zmiany w udziałach (mierzonych odsetkiem pacjentek) poszczególnych technologii medycznych, wynikające z częściowego zastępowania technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię z udziałem palbocyclobu,

w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego wprowadzenia refundacji leku Ibrance® (pełne lata kalendarzowe 2018-2021).

Prognozowaną liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia palbocyclobem w skojarzeniu z letrozolem oszacowano w uzgodnieniu z panelem ekspertów, specjalistów z zakresu onkologii, w oparciu o dostępne wskaźniki epidemiologiczne dla Polski oraz

[Redacted text block]

Produkt leczniczy Ibrance® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie Ibrance® w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym, w ramach odrębnej grupy limitowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W modelowaniu wpływu na budżet dążono do odzwierciedlenia realistycznego przepływu pacjentek w czasie, uwzględniając równomierne tempo włączania chorych do leczenia w skali roku oraz rozkład czasu trwania leczenia. Średnią długość leczenia palbocyklibem oraz hormonoterapią przyjęto w oparciu o badanie *PALOMA-2*, natomiast średnią długość CTH przyjęto zgodnie z analizą *NICE 2017*.

W analizie kosztów uwzględniono koszty leków (palbocyklib, HTH, CTH), podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia. Ceny jednostkowe zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia MZ, danych DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków oraz z katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie programów lekowych i chemioterapii.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia chorego za ocenianą interwencję oraz znikomy udział kosztów świadczeniobiorcy w całkowitych wydatkach płatnika w scenariuszu nowym, odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy pacjentów, co jest podejściem zgodnym z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*).

Analiza wpływu na budżet zawiera wariant podstawowy oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu, w szczególności liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów rynkowych palbocyklibu.

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 anali-

zy 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

[Redacted text block]

Analiza podstawowa

Analiza z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, w każdym wariantcie analizy wrażliwości wprowadzenie refundacji palbocyklibu prowadzi do zwiększenia wydatków z perspektywy płatnika publicznego, przy czym największy wpływ na wydatki inkrementalne mają parametry epidemiologiczne związane z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej oraz prognozowane udziały rynkowe palbocyklibu. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków zidentyfikowano warianty skrajne – minimalny i maksymalny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mimo iż ten rodzaj nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na dostępność nowych leków we wskazaniu raka piersi HER2-dodatniego (trastuzumab, pertuzumab), które w ostatnim dziesięcioleciu zostały objęte refundacją. Natomiast we wskazaniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nie udostępniono pacjentkom nowych leków. Dla dużej części chorych na raka piersi (ok. 70%) istnieje więc ogromna potrzeba (*unmet medical need*) poprawy efektywności terapii takich pacjentek, która może zostać zaspokojona przez wdrożenie palbocyklibu do programu lekowego leczenia raka piersi. Co istotne, Agencja ds. Żywności i Leków w 2015 roku nadała produktowi Ibrance® status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), ze względu na uzyskiwanie istotnej poprawy klinicznej w stosunku do dostępnych terapii (*FDA 2015*). Objęcie refundacją produktu Ibrance® wypełni zatem istotną lukę w terapii zaawansowanego raka piersi.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano, że pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance® spowoduje wzrost wydatków płatnika [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted] W kontekście prawdopodobnych wydatków należy podkreślić, że finansowanie palbocyklibu będzie oznaczało wprowadzenie nowego standardu postępo-

wania terapeutycznego w grupie chorych z zaawansowanym ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi. Wprowadzenie wnioskowanego programu wpłynie na wydłużenie przeżycia zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.1.8. (Tabela 11)
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 1.1.7. (Tabela 2, Tabela 3)
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 1.1.9.
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.7.1. (Tabela 5)
3) 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, o ile występuje;	Rozdział 1.1.12.1. (Tabela 23)
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2. (Tabela 24, Tabela 26; Tabela 27, Tabela 29)
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.12.2. (Tabela 24, Tabela 26; Tabela 27, Tabela 29)
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 1.1.12.2. (Tabela 24, Tabela 26; Tabela 27, Tabela 29)
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 1.1.12.3.2.
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Rozdział 1.1.11. (Tabela 22)
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdziały 1.1.2. - 1.1.10.

Wykaz skrótów

aBC	zaawansowany rak piersi (ang. <i>advanced breast cancer</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
ALT, AlAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
AST, AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AW	analiza wrażliwości
BC	rak piersi (ang. <i>breast cancer</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CDK4/6	kinazy zależne od cyklin 4 i 6. (ang. <i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CT	Tomografia komputerowa
CTH	chemioterapia
DDD	dobowa dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECHO	echokardiografia
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja do spraw leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ER	receptor estrogenowy (ang. <i>Oestrogen Receptor</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
FULW	fulwestrant
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górną granicą normy
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia
IHC	immunohistochemia (ang. <i>ImmunoHistoChemistry</i>)
ISH	hybrydyzacja in situ (ang. <i>in-situ hybridization</i>)
kaps.	kapsułka
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LET	letrozol
LH	lutropina (ang. <i>luteinizing hormone</i>)
LHRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny

MUGA	angiografia radioizotopowa (ang. <i>multi gated acquisition scan</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n; N	liczba pacjentów / liczebność badanej grupy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAL	palbocyklib
PAL+FULW	schemat leczenia: palbocyklib w skojarzeniu z fulwestranem
PAL+LET	schemat leczenia: palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGR	Receptor progesteronowy (ang. <i>Progesterone Receptor</i>)
PPP	perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
tabl.	tabletki
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1. Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) w ramach wnioskowanego programu lekowego (*Program PAL+LET*). Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem (schemat PAL+LET) w leczeniu ER (+), HER2 (-) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Ibrance® 75 mg, 21 kapsułek twardych,
- Ibrance® 100 mg, 21 kapsułek twardych,
- Ibrance® 125 mg, 21 kapsułek twardych,

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

1.1.2. Metodyka

Na analizę wpływu na budżet składają się następujące główne etapy obliczeń:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentek kwalifikujących się do stosowania palbocyklibu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (*Program PAL+LET*); przedstawiono prognozowaną liczebność roczną dla każdego roku horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentek leczonych daną technologią medyczną), w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu aktualnego, w którym produkt leczniczy Ibrance® nie jest refundowany ze środków budżetowych) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Ibrance®); szczegółowy opis scenariuszy przedstawiono w Rozdziale 1.1.6. str. 3;

- modelowanie przepływu pacjentek w programie, z uwzględnieniem rocznej liczebności pacjentek rozpoczynających leczenie, tempa włączania chorych w ciągu roku oraz średniego czasu leczenia poszczególnymi interwencjami;
- obliczenia kosztów jednostkowych (koszt miesięcznej terapii w przeliczeniu na jedną pacjentkę) technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej dla scenariuszy: istniejącego i nowego;
- wyznaczenie prognozy dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Ibrance® - dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- 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 (MZ 02/04/2012);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Dla uproszczenia opisu część wyników liczbowych w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej oraz prognozą udziałów rynkowych palbocyklibu (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 1.1.12.3.).

1.1.3. Założenia dotyczące refundacji produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) ze środków publicznych

Aktualnie produkt leczniczy Ibrance® (palbocyklib) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych (MZ 26/04/2017). Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Ibrance® w wykazie leków refundowanych w zakresie „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego”. Leczenie produktem Ibrance® będzie bezpłatne dla świadczeniobiorcy, co wynika bezpośrednio z Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym minister

właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie” – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego (*Ustawa 2011*).

Zastosowanie wnioskowanej technologii (palbocycylib + letrozol) zamiast refundowanego komparatora (letrozol) prowadzi do klinicznie i statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS: 24,8 vs 14,5 mies., HR = 0,58 (95% CI: 0.46; 0.72), $p < 0,001$; *Finn 2015*). W związku z powyższym należy uznać, że w przypadku produktu Ibrance® spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dopuszczające tworzenie „odrębnej grupy limitowej w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny” (*Ustawa 2011*).

Jednocześnie, biorąc pod uwagę:

- brak refundowanych leków o zbliżonym do palbocycylibu działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania oraz porównywalnej skuteczności, zarejestrowanych w tym samym wskazaniu,
- brak odpowiedników produktu Ibrance® refundowanych w rozważanym wskazaniu,

należy stwierdzić, że produkt leczniczy Ibrance® nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 26/04/2017*), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w Art. 15 ust. 2 Ustawy ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Ibrance® może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib).

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego		
	Ibrance®, palbocyklib, 125 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 100 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 75 mg, 21 kapsułek
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena zbytu netto ⁰	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ¹	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa ³	[REDACTED]		
DDD ⁴	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba DDD w opakowaniu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa / DDD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa / DDD wyznaczająca podstawę limitu	[REDACTED]		
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom odpłatności ⁵	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjentki) ⁵	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		

1.1.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP). Ze względu na brak współpłacenia chorego za ocenianą interwencję oraz znikomy udział kosztów świadczeniobiorcy w całkowitych wydatkach płatnika w scenariuszu nowym, odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy pacjentów, co jest podejściem zgodnym z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

1.1.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmująca przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający 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 wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych czterech lat od daty wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Ibrance® ze środków publicznych. Zgodne z prognozą udziału palbocyklibu (zob. Rozdział 1.1.7.1.), stabilizacja udziału palbocyklibu nastąpi w trzecim roku refundacji, w związku z czym horyzont 4-letni należy uznać za wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Przyjęto, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2018 roku, wobec czego horyzont czasowy analizy objął przedział czasowy od 1 stycznia 2018 r. do 31 grudnia 2021 r.

1.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie (na lata 2018-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym aktualnie refundowane technologie medyczne utrzymają obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Ibrance® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały (mierzone odsetkiem pacjentek) poszczególnych technologii opcjonalnych: hormonoterapii (HTH), chemioterapii (CTH) i chemioterapii z hormonoterapią podtrzymującą (CTH+HTH).
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance® we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2018 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Ibrance® spowoduje zmiany w udziałach (mierzonych odsetkiem pacjentek) poszczególnych technologii medycznych, wynikające z częściowego zastępowania technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię z udziałem palbocyklibu. Przyszłe udziały rynkowe produktu Ibrance® określono na podstawie prognoz globalnych podmiotu odpowiedzialnego.

1.1.7. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W przeprowadzonym w niniejszej analizie oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla stosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem uwzględniono wymienione powyżej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (*Program PAL+LET*).

Podstawowe oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na ustaleniach panelu ekspertów zorganizowanego przez Wnioskodawcę. Źródła danych wykorzystanych w oszacowaniach obejmowały zarówno opublikowane dane epidemiologiczne (piśmiennictwo), dane niepublikowane (raport z badania polskiej praktyki klinicznej dostarczony przez Wnioskodawcę) oraz oszacowania własne i opinie ekspertów – specjalistów z zakresu onkologii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym, punktem wyjścia w oszacowaniu liczebności populacji docelowej była roczna liczba zachorowań na raka piersi w Polsce. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że rocznie w Polsce rak piersi diagnozowany jest u ponad 17 000 kobiet (najaktualniejsze dane raportują o 17 379 zachorowaniach w 2014 roku; *KRN 2014*; zobacz Tabela 36, str. 3.). Oszacowania Ministerstwa Zdrowia wskazują, że do roku 2029 prognozowany wzrost zachorowań wyniesie 0,932% w porównaniu rok do roku (*MPZ 2015*; zobacz Tabela 38. str. 3.)

Liczebności oszacowane w ramach opracowania „*Mapa Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski*” (*MPZ 2015*) stanowiły połączenie danych KRN i NFZ, z przyjęciem szeregu założeń oraz obliczeń pomocniczych służących uniknięciu wielokrotnego zliczania tych samych pacjentek, co może stanowić pewne ograniczenie uzyskanych prognoz. Należy również podkreślić, że w ramach opracowania *MPZ 2015* przyjęto zasadę, że dane KRN są nadrzędne w stosunku do danych z NFZ. W związku z powyższym w niniejszej analizie jako podstawę obliczeń przyjęto dane z KRN za rok 2014 (17 379 zachorowań). Liczbę zachorowań na lata następne (2015-2021) obliczono z wykorzystaniem prognozowanego wzrostu zachorowań Ministerstwa Zdrowia (0,932% rocznie wg *MPZ 2015*). Prognozowana na tej podstawie liczba rozpoznań raka piersi w pierwszym roku horyzontu analizy (2018 r.) wynosi 18 036. Prognozy Ministerstwa Zdrowia wykorzystano w analizie wrażliwości celem oszacowania potencjalnie maksymalnego wpływu na budżet płatnika.

Oszacowanie rocznej liczby pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi w stadium zaawansowanym (chore nie kwalifikujące się do radykalnego leczenia miejscowego lub z przerzutami oddległymi)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według danych z piśmiennictwa odsetek pacjentek z ER(+) kształtuje się w przedziale od 32% do 76% (32,0% wg *Szydłowska-Pazera 2007*; 52,0% wg *Wishart 2012*; 53,5% wg *Kołacińska 2010*; 76,0% wg *Piekarski 2005*). Natomiast odsetek pacjentek z HER2(-) waha się od 60% do 95% (60,0% wg *Szydłow-*

ska-Pazera 2007; 70% wg Dyczka 2011; 73,4% wg Kołacińska 2010; 95,0% wg Wishart 2012). Powyższe wartości dotyczą albo statusu ER(+) albo statusu HER2(-), nie przedstawiając części wspólnej, tj. części pacjentek u których jednocześnie występuje ER(+) i HER2(-). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniając wszystkie powyższe dane epidemiologiczne szacuje się, że w pierwszym roku realizacji programu lekowego (2018 rok) do wnioskowanego programu lekowego kwalifikowałyby się [REDACTED]

Oszacowanie rocznej liczby pacjentek, u których w momencie zdiagnozowania raka piersi nie stwierdzono stadium zaawansowanego, jednak w dożywotnim przebiegu choroby miało miejsce histologiczne rozpoznanie zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe)

Szacuje się, że u około 30% pacjentek, u których w momencie diagnozy nie stwierdzono stadium zaawansowanego, w przeciągu dożywotniego trwania choroby wystąpi wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub stwierdzone zostaną przerzuty odległe (O'Shaughnessy 2005, NICE CG81).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przyjmując powyższe dane epidemiologiczne szacuje się, że w pierwszym roku realizacji programu lekowego (2018 rok) do wnioskowanego programu lekowego kwalifikowałyby się [Redacted] u których w momencie zdiagnozowania raka piersi nie stwierdzono stadium zaawansowanego, jednak w przebiegu choroby miało miejsce histologiczne rozpoznanie zaawansowanego raka piersi (wznowa lokoregionalna nie kwalifikująca się do radykalnego leczenia miejscowego lub przerzuty odległe) (zobacz [Redacted]).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wskaźnik epidemiologiczny	Odsetek	Liczba	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podsumowanie			
Populacja docelowa do programu PAL+LET, w tym:		[REDACTED]	
<i>pacjentki z rozpoznaniem de novo raka piersi w stadium zaawansowanym</i>		[REDACTED]	
<i>pacjentki ze wznową >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub brakiem hormonoterapii adjuwantowej</i>		[REDACTED]	

Uwzględniając prognozowany roczny wzrost zachorowalności na raka piersi (0,932% wg MPZ 2015), roczna liczebność populacji docelowej wyniesie kolejno [REDACTED] w pierwszych czterech latach po zakładanym wprowadzeniu programu lekowego (2018-2021 r.; zob. Tabela 3).

Tabela 3. Roczna liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET w horyzoncie analizy (2018-2021 r.) – wariant podstawowy.

	Rok 1 (2018 r.)	Rok 2 (2019 r.)	Rok 3 (2020 r.)	Rok 4 (2021 r.)
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjentki z uogólnieniem pierwotnym lub nieoperacyjnym rakiem piersi w stadium III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjentki z uogólnieniem wtórnym powyżej 12 mies. od zakończenia adjuwantowej HTH (lub brakiem adjuwantowej HTH)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aktualną strukturę leczenia populacji docelowej oraz prognozowany poziom zastąpienia dotychczas stosowanych terapii przez palbocyklib omówiono w kolejnych rozdziałach analizy.

1.1.7.1. Prognozowana liczba pacjentek leczonych w programie

Oszacowanie rocznej liczby pacjentek włączanych do programu lekowego z zastosowaniem produktu Ibrance® w skojarzeniu z letrozolem przeprowadzono w oparciu o prognozę przyszłych udziałów rynkowych palbocyklibu, dostarczoną przez Wnioskodawcę (zob. Tabela 4).

tek z populacji docelowej w miesięcznych okresach (cyklach), z uwzględnieniem założonego tempa włączania chorych do leczenia oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia. Parametry te omówiono w kolejnym podrozdziale.

1.1.7.2. Przepływ pacjentek w modelu

Ten moduł modelu BIA został przygotowany z wykorzystaniem elementów odrębnego modelu, opracowanego na zlecenie firmy *Pfizer Polska* [REDACTED] [REDACTED]

1.1.7.2.1. Tempo włączania chorych do programu

W podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet założono, że w rozważanym horyzoncie pierwszych czterech lat realizacji programu lekowego, pacjentki będą włączane do terapii palbocyklibem

[REDACTED]
[REDACTED] W celu poprawnego naliczenia wydatków inkrementalnych, analogiczne założenie przyjęto w odniesieniu do technologii zastępowanych przez palbocyklib. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.1.7.2.2. Czas trwania leczenia

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Średni czas chemioterapii przyjęto na podstawie analizy *NICE 2017*, zakładając że średnia liczba cykli CTH jest jednakowa niezależnie od linii leczenia aBC (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Średni czas leczenia 1. linii aBC.

	Średnia liczba cykli 28-dniowych	Średnia liczba miesięcy	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Średnia liczba cykli 28-dniowych	Średnia liczba miesięcy	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Chemioterapia (CTH)	-	6,1	NICE 2017

* w tym 4,1 mies. CTH – przyjęto, że jeden cykl chemioterapii w ramach leczenia zaawansowanego raka piersi wynosi 21 dni oraz że średnio pacjentkom podanych zostaje 6 cykli chemioterapii (PTOK 2015).

Wydatki płatnika związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji oraz technologii zastępowanych naliczono w cyklach miesięcznych, z uwzględnieniem założonej średniej liczby cykli oraz rozkładu czasu leczenia. Ze względu na brak dostępnych krzywych czasu trwania leczenia w badaniu PALOMA-2, w analizie przyjęto dla uproszczenia, że pacjentki otrzymują leczenie w stanie bez progresji (tj. zgodnie z podstawową krzywą przeżycia bez progresji przyjętą w modelu ekonomicznym; zob. *AE Ibrance + letrozol 2017*), do momentu osiągnięcia założonej średniej liczby cykli. W ramach analizy wrażliwości testowano dwa alternatywne założenia dotyczące rozkładu czasu leczenia (zachowując podstawowe oszacowania średnich czasów leczenia):

- przyjmując, że każda pacjentka otrzymuje dokładnie tę samą (średnią) liczbę cykli,
- przyjmując teoretyczną krzywą czasu leczenia o rozkładzie Weibulla, skonstruowaną w ten sposób, by średnia liczba cykli (obliczony jako pole pod krzywą) odpowiadała założonej średniej długości leczenia (Tabela 6), a parametr kształtu krzywej był zgodny z krzywą PFS.

Uwzględnienie w modelu BIA rozkładu czasu leczenia umożliwiło bardziej realistyczną prognozę wydatków płatnika na refundację w kolejnych latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu.

1.1.7.3. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym

Przeptyw populacji leczonych poszczególnymi schematami w scenariuszach istniejącym i nowym modelowano w cyklach miesięcznych. Szczegółowe obliczenia znajdują się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA.

W modelu BIA uwzględniono wydatki płatnika ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej, które rozpoczynają leczenie w latach objętych horyzontem analizy (2018-2021 r.), pominięto natomiast koszty leczenia pacjentek, które rozpoczęły terapię w latach poprzedzających zakładane wprowadzenie refundacji produktu Ibrance® (przed 2018 r.) i kontynuowały leczenie w horyzoncie analizy. W konsekwencji, oszacowane w scenariuszu istniejącym wydatki w Roku 1 są znacząco niższe niż w latach następnych. Nieuwzględnienie wydatków w tej grupie chorych nie stanowi jednak ograniczenia analizy, gdyż pacjentki te w momencie wprowadzenia wnioskowanego programu otrzymują

już inną terapię 1. linii, zatem nie kwalifikują się do zastosowania palbocyklibu. W konsekwencji, wydatki w tej grupie chorych byłyby identyczne w porównywanych scenariuszach, a ich uwzględnienie nie wpływałoby na wydatki inkrementalne analizy wpływu na budżet.

Podsumowując, w pierwszym roku analizy wszystkie uwzględnione wydatki dotyczą leczenia pacjentek z populacji docelowej, rozpoczynających leczenie w tym roku. W kolejnych latach rozważanego horyzontu, na łączną liczbę leczonych w danym roku składają się pacjentki nowo włączane jak również kontynuujące terapię z roku poprzedniego (ze względu na stosunkowo długi czas trwania terapii, większość pacjentek otrzymuje leczenie przez okres powyżej roku).

Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o [redacted] [redacted] Udziały hormonoterapii i chemioterapii (stosowanej z, lub bez podtrzymującej HTH) przedstawiono w badaniu dla następujących podgrup wyróżnionych ze względu na stan kliniczny chorych przed rozpoczęciem leczenia aBC:

- progresja w trakcie hormonoterapii adjuwantowej lub <12 mies. od jej zakończenia,
- progresja >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub brak hormonoterapii adjuwantowej,
- uogólnienie pierwotne lub nieoperacyjny rak piersi w stadium III.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.2. , Tabela 34 i [redacted]) oraz w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane roczne liczby pacjentek z populacji docelowej, rozpoczynających leczenie 1. linii aBC z zastosowaniem poszczególnych interwencji.

Tabela 7. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Palbocyklib + Letrozol	■	■	■	■
Hormonoterapia (bez CTH)	■	■	■	■
CTH + hormonoterapia	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

Przyszłą strukturę rynku po wprowadzeniu palbocyklibu (scenariusz nowy) określono w oparciu o prognozę udziałów rynkowych Ibrance® (zob. Tabela 5 w Rozdziale 1.1.7.1.),

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane roczne liczby pacjentek z populacji docelowej, rozpoczynających leczenie 1. linii aBC z zastosowaniem poszczególnych interwencji.

Tabela 8. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Palbocyklib + Letrozol	■	■	■	■
Hormonoterapia (bez CTH)	■	■	■	■
CTH + hormonoterapia	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

Liczba nowych pacjentek z populacji docelowej jest jednakowa w obu scenariuszach (■), przy czym w scenariuszu nowym Ibrance® przejmuje część udziałów hormonoterapii i/lub chemioterapii, zgodnie z założonym udziałem palbocyklibu w pierwszych czterech latach refundacji (zob. Tabela 4).

Średnioroczną liczbę terapii – łącznie i w podziale na poszczególne schematy, rozumianą jako średnią liczbę leczonych w dowolnym momencie danego roku (lub alternatywnie, jako liczbę pełnorocznych osobo-terapii), przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w scenariuszu istniejącym oraz w wariantcie podstawowym scenariusza nowego.

Tabela 9. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentek w danym roku.

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Palbocyklib + Letrozol	■	■	■	■
Hormonoterapia (bez CTH)	■	■	■	■
CTH + hormonoterapia	■	■	■	■

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Chemioterapia	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

Tabela 10. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych pacjentek w danym roku.

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Palbocyklib + Letrozol	■	■	■	■
Hormonoterapia (bez CTH)	■	■	■	■
CTH + hormonoterapia	■	■	■	■
Chemioterapia	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując, liczba pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku jest tożsama z oszacowaną liczebnością roczną populacji docelowej (por. Tabela 3). Całkowita roczna liczebność wszystkich leczonych (tj. liczba unikalnych pacjentek, które w okresie danego roku otrzymały co najmniej jeden cykl leczenia) jest wyższa, gdyż obejmuje dodatkowo pacjentki, które rozpoczęły terapię we wcześniejszych latach i kontynuowały ją w następnym roku.

Przedstawione liczebności, wraz z oszacowaniami miesięcznych kosztów leczenia poszczególnymi schematami (zob. Rozdział 1.1.10.8.), stanowiły podstawę do obliczenia całkowitych oraz dodatko-

wych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z realizacją wnioskowanego programu (zob. Rozdział 1.1.12.).

1.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Ibrance® jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), zaawansowanego raka piersi

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u chorych bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej,
- w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych z progresją po wcześniejszej hormonoterapii.

Kalkulację rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (letrozolem) przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach analizy (zob. Rozdział 1.1.7. , Tabela 2). Liczebność populacji docelowej dla skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem oszacowano w analizie dołączonej do wniosku o refundację produktu Ibrance® stosowanego w programie lekowym w skojarzeniu z fulwestrantem (*BIA Ibrance + fulvestrant 2017*). Poniższe oszacowanie przeprowadzono dla pierwszego roku horyzontu czasowego (2018 r.). Należy zaznaczyć, że w przypadku jednoczesnej realizacji programów dla palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem oraz z fulwestrantem, liczebność populacji dla programu PAL+FULW będzie zmniejszać się w kolejnych latach w konsekwencji stosowania palbocyklibu w 1. linii leczenia oraz braku możliwości zastosowania PAL+FULW u chorych uprzednio leczonych Ibrance®.

Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Liczba pacjentek
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+FULW	■
Liczebność populacji docelowej do zastosowania palbocyklibu - łącznie	■

Szczegółowe kalkulacje są dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA.

1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana



1.1.10. Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji:

- koszty leków (palbocyklib / hormonoterapia / chemioterapia),
- koszty podania / przepisania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych 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.

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.

Cenę urzędową oraz efektywną produktu Ibrance® otrzymano od Wnioskodawcy. W kalkulacji kosztów strategii opcjonalnej uwzględniano ceny urzędowe leków refundowanych w ramach wykazu aptecznego (inhibitory aromatazy, tamoksyfen) oraz katalogu chemioterapii (fulwestrant, chemioterapia). Szczegółowe omówienie poszczególnych składowych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.1.10.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib)

Tabela 12 przedstawia koszt jednostkowy produktu leczniczego Ibrance® z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 12. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) dla płatnika uwzględniony w modelu

Wariant	Prezentacja produktu leczniczego		
	Ibrance®, palbocyklib, 125 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 100 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 75 mg, 21 kapsułek
Bez uwzględnienia RSS	██████████	██████████	██████████
Z uwzględnieniem RSS	██████████	██████████	██████████

Tabela została sporządzona w oparciu o wnioskowane warunki refundacji (zobacz Rozdział 1.1.3.)

Według wnioskowanych warunków refundacji, urzędowa cena hurtowa oraz limit finansowania za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Ibrance® wynoszą ██████████ (zobacz także Rozdział 1.1.3.). Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ibrance® w ramach programu lekowego, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjentka) nie będzie dopłacać do leku.

Na potrzeby kalkulacji wydatków płatnika w podziale na dostępne prezentacje produktu Ibrance®, określono przewidywaną strukturę udziałów poszczególnych dawek w łącznym zużyciu palbocyklibu (zob. Tabela 13). Udziały te oszacowano w oparciu o szczegółowe dane dotyczące ekspozycji na leczenia palbocyklibem ██████████

██████████ Szczegółowe oszacowanie jest dostępne w wersji elektronicznej modelu (arkusz „struktura.dawek.Palbo”).

Tabela 13. Przewidywany udział poszczególnych prezentacji produktu Ibrance®.

	Prezentacja produktu leczniczego		
	Ibrance®, palbocyklib, 125 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 100 mg, 21 kapsułek	Ibrance®, palbocyklib, 75 mg, 21 kapsułek
Udział w łącznej liczbie zużytych opakowań Ibrance®	████	████	████

Tabela została sporządzona w oparciu o wnioskowane warunki refundacji (zobacz Rozdział 1.1.3.)

Warto zauważyć, że z uwagi na jednakowy koszt każdej z prezentacji leku Ibrance®, przedstawiona struktura nie miała wpływu na średni koszt opakowania palbocyklibu, wynoszący ██████████

1.1.10.2. Koszty jednostkowe produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii

Koszt jednostkowy produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii wyznaczono w podziale na poszczególne substancje czynne. Średni koszt opakowania jednostkowego zawierającego daną substancję czynną obliczono jako średni ważony koszt produktów leczniczych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017), które to produkty zawierają daną substancję czynną, ważony liczbą opakowań zrefundowanych w okresie minionych 12 miesięcy (okres 02.2016-01.2017).

Z uwagi na fakt, że urzędowe kwoty refundacji letrozolu, anastrozolu oraz tamoksyfenu były zgodne z rzeczywistą wartością refundacji oszacowaną na podstawie danych DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań, koszty jednostkowe tych leków z perspektywy PPP (płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne) przyjęto na poziomie kwoty refundacji NFZ za opakowania jednostkowe według zapisów Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017). Jedynie w przypadku fulwestrantu rzeczywisty koszt refundacji był niższy od wysokości limitu finansowania określonej w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii (2 659,68 zł vs 2 835 zł). Zakładając, że różnica ta może wynikać z ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka dla produktu Faslodex®, w analizie uwzględniono – jako bardziej odpowiadającą rzeczywistości płatnika publicznego – kwotę refundacji fulwestrantu według danych DGL.

Tamoksyfen we wskazaniu leczenia raka piersi jest dostępny zarówno w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, jak i wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 26/04/2017). Biorąc pod uwagę znikomy udział opakowań tamoksyfenu rozliczonych w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (<0,5% wszystkich zrefundowanych opakowań tamoksyfenu), w analizie kosztów przyjęto, że tamoksyfen będzie stosowany w ramach wykazu aptecznego.

Tabela 14 przedstawia średnie koszty jednostkowe produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach hormonoterapii. Ceny detaliczne, limity finansowania, poziomy odpłatności przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9. , Rozdział 3.10.).

Tabela 14. Koszty 28-dniowej farmakoterapii lekami aktualnie refundowanymi w ramach hormonoterapii

Substancja czynna / zawartość opakowania jednostkowego	Koszt jednostkowy opakowania ¹ perspektywa PPP [zł]	Cześć zamierzonej dawki, która została podana	Zamierzona liczba opakowań zużytych / 28-dniowy cykl farmakoterapii ¹	Koszt 28-dniowy cykl farmakoterapii ² perspektywa PPP [zł]	Koszt miesięczny perspektywa PPP [zł] *
Wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece					
Anastrozol / tabl. powł., 1 mg; 28 tabl.	55,43 zł	100%	1 opakowanie = 1 opakowanie/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Atrozol</i>	55,43 zł	60,26 zł
Letrozol / tabl. powł., 2,5 mg; 30 szt.	59,39 zł	100%	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Aromek</i>	55,43 zł	60,26 zł
Tamoksyfen / tabl., 20 mg; 30 szt.	14,02 zł	100%	0,933 opakowania = (28/30) opakowania/cykl × 100% dawki; dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Tamoxifen-Egis</i>	13,09 zł	14,23 zł
Wykaz leków stosowanych w ramach chemioterapii					
Fulwestrant / roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml; 2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z systemem osłaniającym	2 659,68 zł	100%	1. 28-dniowy okres = 2 opakowania × 100% dawki 2+. 28-dniowy cykl = 1 opakowanie × 100% dawki dawkowanie w oparciu o <i>ChPL Faslodex</i>	1. Cykl 28-dniowy = 5 319,36 zł 2+. Cykl 28-dniowy = 2 659,68 zł	1 miesiąc: 5 782,43 zł 2 miesiąc: 2 891,21 zł

Tabela zawiera wyniki obliczeń własnych.

¹ Średni koszt opakowania jednostkowego zawierającego daną substancję czynną obliczono jako średni ważony koszt produktów leczniczych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017) zawierających daną substancję czynną, ważony liczbą opakowań zrefundowanych w okresie stycznia 2017 r. W załączniku zamieszczono: ceny detaliczne, limity finansowania, poziomy odpłatności (Rozdział 3.9.) oraz liczbę opakowań zrefundowanych (Rozdział 3.10.)

² Iloczyn: koszt jednostkowy opakowania × liczba opakowań zużytych w trakcie 28-dniowej farmakoterapii.

* obliczony jako: koszt 28-dniowy × (365,25/12) / 28

1.1.10.3. Koszty jednostkowe chemioterapii

Polskie zalecenia *PTOK 2015* wymieniają 18 schematów chemioterapii znajdujących zastosowanie w zaawansowanym raku piersi, zaznaczając, że nie jest możliwe wskazanie optymalnego schematu chemioterapii. Według rzeczonych zaleceń schemat leczenia powinien być wybrany w oparciu o ocenę stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, chorób współistniejących (i przebytych) oraz wcześniej stosowanych schematów chemioterapii.

W niniejszej analizie uwzględniono koszty chemioterapii oszacowane w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016*, w której zużycie zasobów w ramach chemioterapii oszacowano w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, natomiast koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie *MAHTA 2016* oszacowano koszt 2. linii przyjmując jednocześnie, że koszt ten będzie jednakowy dla każdej linii leczenia.

Analiza *MAHTA 2016* dotyczyła oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Populacja docelowa uwzględniona w analizie ekonomicznej *MAHTA 2016* pokrywa się w części z populacją docelową dla niniejszej analizy ekonomicznej, w związku z czym możliwe jest przyjęcie oszacowań z analizy *MAHTA 2016*.

W analizie *MAHTA 2016* koszty podlegały rozróżnieniu ze względu na czas wystąpienia progresji w ramach 1. linii leczenia: w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia (1 554,08 zł/miesiąc) albo po 6. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (1 508,21 zł/miesiąc). W niniejszej analizie przyjęto średnią z oszacowań ww. kosztów (1 531,15 zł za miesiąc). Zgodnie z *MAHTA 2016*, przedstawione koszty zawierają zarówno koszt leków jak i podania leków oraz diagnostyki i monitorowania, w związku z czym w obliczeniach kosztów CTH nie dodawano oddzielnie składowych kosztu opisanych w Rozdziałach 1.1.10.4. - 1.1.10.7.

1.1.10.4. Koszty jednostkowe podania leków

Produkt leczniczy Ibrance® (palbocyklib) dostępny jest w postaci kapsułek twardych i przyjmowany samodzielnie przez chorych. Zapisy wnioskowanego programu lekowego leczenia palbocyklibem precyzują, że na początku każdego 28-dniowego cyklu powinna zostać przeprowadzona morfologia krwi z rozmazem. W związku z powyższym zasadne jest przyjęcie, że palbocyklib będzie wydawany pacjentkom raz na 28 dni (wraz z przeprowadzeniem badań, których wyniki mogłoby ewentualnie wpłynąć na modyfikację dawki, przerwę w leczeniu lub zaprzestanie terapii). W analizie założono,

że wydanie palbocyklibu będzie miało miejsce w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (Tabela 15).

W niniejszej analizie przyjęto, że leki hormonalne w postaci tabletek (anastrozol, letrozol, tamoksyfen) będą przyjmowane samodzielnie przez pacjentki, po uprzednim wykupieniu recepty przepisanej w trakcie wizyty (w trybie ambulatoryjnym) związanej z monitorowaniem stanu chorej. W związku z powyższym przyjęto, że przepisanie recepty nie będzie wymagać dodatkowych porad ambulatoryjnych (tj. koszt podania anastrozolu, letrozolu i tamoksyfenu wyniesie 0 zł). Tabela 15 przedstawia obliczenie kosztu jednostkowej porady ambulatoryjnej, należy mieć na uwadze, że porada ta jest wspólna dla przepisania leków oraz monitorowania stanu chorej.

Hormonoterapia może być również stosowana w postaci roztworu do wstrzykiwań, pod postacią produktu leczniczego Faslodex (fulwestrant). Produkt leczniczy Faslodex znajduje się w wykazie leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 26/04/2017), w związku z czym przyjęto, że podanie fulwestrantu ma miejsce w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (Tabela 15), podczas której produkt leczniczy Faslodex zostanie wstrzyknięty pacjentce domięśniowo (droga podania zgodna z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Faslodex*).

Oszacowany koszt jednostkowy podania leków stosowanych w programie lekowym (palbocyklib) i stosowanych w ramach chemioterapii (fulwestrant, tamoksyfen) wyniósł 104 zł w skali 28-dniowego cyklu leczenia (w pierwszym cyklu podawania fulwestrantu: 208 zł; Tabela 15); całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

Tabela 15. Koszty jednostkowe podania leków

	Substancje czynne	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu [zł/pkt]	Liczba świadczeń /cykl leczenia (28 dni)	Jednostkowy koszt świadczenia (perspektywa PPP) [PLN]
Lek stosowany w programie lekowym	Palbocyklib	5.08.07.0000004 ¹	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ¹	2 pkt ¹	52,00 zł/pkt ²	1	104,00 zł ³
Leki stosowane w hormonoterapii	Anastrozol, letrozol, tamoksyfen ⁴	nie dotyczy ⁴	nie dotyczy ⁴	nie dotyczy ⁴	10,18 zł/pkt ²	0 ⁴	0 ⁴
Leki stosowane w hormonoterapii	Fulwestrant	5.08.05.0000173 ⁵	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią ⁵	2 pkt ⁵	52,00 zł/pkt ²	Cykl 1: 2 Cykl 2+: 1	104,00 zł ³

¹ W oparciu o Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 14/2017/1).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ; cena punktu 10,18 zł/pkt dotyczy świadczeń w zakresie onkologii (NFZ 2016, MAHTA 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ W analizie przyjęto, że leki (w postaci tabletek) będą przyjmowane samodzielnie przez pacjentki (po uprzednim wykupieniu recepty przepisanej w trakcie wizyty związanej z monitorowaniem stanu chorej); porada ta jest wspólna dla przepisania leków oraz monitorowania stanu chorej.

⁵ W oparciu o Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (NFZ 75/2016/1).

1.1.10.5. Koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego leczenia palbocyklibem

Aktualnie w Katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 14/2017/2) znajdują się dwa świadczenia dotyczące diagnostyki w leczeniu raka piersi „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” i „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”.

Wnioskowany program lekowy leczenia palbocyklibem obejmuje chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi, w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto, że wszystkie badania wykonywane przy kwalifikacji do programu jak i przy monitorowaniu leczenia palbocyklibem będą rozliczane ryczałtem w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”.

Zgodnie z Załącznikiem B.9. do *MZ 26/04/2017* diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi dotyczy następujących programów lekowych:

- Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną,
- Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego,
- Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W załączniku (zob. Rozdział 3.8.) przedstawiono zestawienie zapisów wnioskowanego programu lekowego z zapisami obecnych programów lekowych (Załącznik B.9. do *MZ 26/04/2017*) w zakresie badań diagnostycznych. Generalnie zapisy programów lekowych – w zakresie wymaganych do przeprowadzenia badań diagnostycznych – są zbliżone do siebie: oprócz kilku wyjątków, zdecydowana większość badań diagnostycznych występuje zarówno we wnioskowanym programie lekowym, jak i w obecnych programach lekowych. W obecnych programach lekowych wymagane jest przeprowadzenie badań EKG i ECHO (ewentualnie MUGA) wraz z konsultacją kardiologiczną, których to badań i konsultacji nie przewiduje wnioskowany program lekowy. Z drugiej strony wnioskowany program lekowy przewiduje następujące badania nie ujęte w obecnych programach lekowych: stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią.

W związku ze zbliżoną listą badań diagnostycznych przyjęto w analizie, że koszt monitorowania w ramach programu lekowego leczenia palbocyklibem będzie równy kosztowi świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (Tabela 16), zgodnie z wyceną w ramach kontraktu z NFZ (*NFZ 14/2017/2*).

Tabela 16. Koszt jednostkowy monitorowania w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia palbocyklibem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Cena punktu [zł/pkt]	Roczny koszt z perspektywy PPP [zł]	Koszt jednostkowy z perspektywy PPP [zł]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	51 pkt ¹	52 zł/pkt ²	2 652,00 zł/rok ³	221,00 zł/miesiąc ⁴ 203,30 zł/cykl modelu ⁵

¹ Wycena punktowa na poziomie wyceny świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (NFZ 14/2017/2).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ Koszt roczny podzielony przez 12.

⁵ Koszt miesięczny podzielony przez liczbę 28-dniowych cykli w modelu (1,08 cykli/miesiąc, obliczone jako 365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni).

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto na poziomie 221 zł. Całość kosztów podania ponosi płatnik publiczny (PPP).

1.1.10.6. Koszty jednostkowe monitorowania hormonoterapii (leki stosowane w ramach wykazu aptecznego)

Przy szacowaniu kosztów jednostkowych monitorowania stanu chorych z zaawansowanym rakiem piersi, w trakcie hormonoterapii uwzględniono zalecenia dotyczące badań (wraz z częstotliwością ich przeprowadzania) rekomendowanych przez NCCN (Tabela 17; w oparciu o NCCN 2014; polskie wytyczne PTOK 2015 nie precyzują schematu monitorowania w ramach hormonoterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi).

Tabela 17. Zalecenia dotyczące monitorowania stanu chorych na zaawansowanego raka piersi, w trakcie hormonoterapii

Badanie	Częstotliwość wykonywania badania w trakcie hormonoterapii
Ocena objawów choroby	Co 2-3 miesiące
Badanie fizykalne	Co 2-3 miesiące
Pomiar masy ciała	Co 2-3 miesiące
Ocena stanu sprawności	Co 2-3 miesiące
Analiza morfologii krwi	Co 2-3 miesiące
Badanie czynności wątroby	Co 2-3 miesiące
Oznaczenie markerów nowotworowych	Opcjonalnie
Tomografia komputerowa	Co 2-6 miesięcy
Scyntygrafia kości	Co 4-6 miesięcy

Badanie	Częstotliwość wykonywania badania w trakcie hormonoterapii
PET/CT	Opcjonalnie

Tabela została sporządzona w oparciu o zalecenia NCCN 2014.

Jeśli zalecenia NCCN wskazywały przedział czasowy (np. co 2-6 miesięcy) w analizie przyjęto środek przedziału (np. dla przedziału „co 2-6 miesięcy” przyjęto „co 4 miesiące”).

Przyjęto, że monitorowanie stanu pacjenta odbywa się w warunkach ambulatoryjnych i realizowane jest w ramach świadczeń w zakresie onkologii w poradni onkologicznej. Zgodnie z zapisami załączników do zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2016/5a, NFZ 62/2016/7) przyjęto, że badania przeprowadzane co 2-3 miesiące (wraz z ewentualnym oznaczeniem markera nowotworowego) odpowiadają poradzie specjalistycznej „W12 Świadczeniu specjalistycznemu 2-go rodzaju”. Natomiast przeprowadzeniu tomografii komputerowej oraz scyntygrafii kości odpowiadają następujące świadczenia diagnostyczne kosztochłonne, odpowiednio „TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym” oraz „scyntygrafia całego ciała (układ kostny)” (NFZ 62/2016/1b).

Tabela 18 przedstawia oszacowanie miesięcznego kosztu monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.

Tabela 18. Miesięczny koszt monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.

	Ambulatoryjne świadczenie specjalistyczne	Tomografia komputerowa	Scyntygrafia kości
Kod świadczenia	5.30.00.0000012	5.03.00.0000095	5.03.00.0000020
Nazwa świadczenia	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)
Wycena punktowa [punkty]	7 pkt ¹	40 pkt ²	42 pkt ²
Cena punktu [zł/pkt] ³	10,18 zł/pkt	10,18 zł/pkt	10,18 zł/pkt
Koszt jednostkowy ⁴ z perspektywy PPP [zł]	71,26 zł	407,20 zł	427,56 zł
Częstotliwość (w skali miesiąca) ⁵	0,4 (średnio: co 2,5 miesiąca)	0,25 (średnio: co 4 miesiące)	0,2 (średnio: co 5 miesięcy)
Miesięczny koszt ⁶ z perspektywy PPP [zł]	28,50 zł (obliczone jako: 71,26 zł × 0,4)	101,80 zł (obliczone jako: 407,20 zł × 0,25)	85,51 zł (obliczone jako: 427,56 zł × 0,2)
Jednostkowy koszt miesięczny z perspektywy PPP [zł]	215,82 zł (obliczone jako suma: 28,50 zł + 101,80 zł + 85,51 zł)		

¹ W oparciu o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 62/2016/5a).

² W oparciu o Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) (NFZ 62/2016/1b).

³ Świadczenia w zakresie onkologii; cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016); cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016; MAHTA 2016).

⁴ Iloczyn liczby punktów i ceny punktu.

⁵ W oparciu o zalecenia NCCN 2014.

⁶ Iloczyn kosztu jednostkowego i częstotliwości.

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach hormonoterapii (lekami z wykazu aptecznego) oszacowano na poziomie 215,82 zł.

1.1.10.7. Koszty jednostkowe monitorowania hormonoterapii (leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii)

Przy szacowaniu kosztów jednostkowych monitorowania stanu chorych podczas leczenia produktami stosowanymi w ramach katalogu chemioterapii (fulwestrant) przyjęto, że okresowa ocena skuteczności chemioterapii ma miejsce raz w miesiącu (przyjmując dla uproszczenia, że jeden cykl leczenia trwa średnio jeden miesiąc).

Tabela 19. Koszt jednostkowy oceny skuteczności chemioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł/pkt]	Koszt jednostkowy świadczenia (perspektywa PPP) [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5 pkt ¹	52,00 zł/pkt ²	260,00 zł ³ 239,18 zł/cykl modelu (28 dni) ⁴

¹ Wycena punktowa na poziomie taryfikatorów NFZ (NFZ 91/2016/1).

² Cena punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ (NFZ 2016).

³ Iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

⁴ Koszt miesięczny podzielony przez liczbę 28-dniowych cykli w modelu (1,08 cykli/miesiąc, obliczone jako 365,25 dni / 12 miesięcy / 28 dni).

Miesięczny koszt monitorowania stanu chorej leczonej w ramach świadczeń z katalogu chemioterapii przyjęto na poziomie 260,00 zł.

1.1.10.8. Zestawienie miesięcznych kosztów leczenia

Miesięczne koszty leczenia poszczególnymi interwencjami, z uwzględnieniem kosztu nabycia i podania leków oraz diagnostyki/monitorowania leczenia, przedstawiono w poniższej tabeli. Koszty miesięczne obliczono na podstawie składowych kosztów omówionych w poprzednich rozdziałach (zob. Tabela 12, Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 20. Koszt miesięczny uwzględnionych schematów leczenia 1. Linii aBC.

Rodzaj leczenia	Koszt leku [zł]	Koszt podania leku [zł]	Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]	Koszt łączny [zł]
Palbocyklib + Letrozol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj leczenia	Koszt leku [zł]	Koszt podania leku [zł]	Koszt diagnostyki / monitorowania [zł]	Koszt łączny [zł]
Tamoksyfen	■	■	■	■
Letrozol	■	■	■	■
Anastrozol	■	■	■	■
Fulwestrant	■	■	■	■
Chemioterapia	■			■

Na podstawie powyższych kosztów miesięcznych oraz struktury leczenia pierwszej linii aBC zależnie od stanu klinicznego chorych przed rozpoczęciem leczenia aBC:

- progresja >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub brak hormonoterapii adjuwantowej,
- uogólnienie pierwotne lub nieoperacyjny rak piersi w stadium III

określonej w oparciu o wyniki badania *Cognosco 2016* (zob. Rozdział 3.2. , ■), obliczono średnie ważone koszty hormonoterapii (HTH), chemioterapii (CTH) oraz chemioterapii w skojarzeniu z podtrzymującą hormonoterapią (CTH+HTH). Oszacowania kosztów miesięcznych przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje są dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA.

Tabela 21. Koszt miesięczny uwzględnionych schematów leczenia.

Rodzaj leczenia	Cykl leczenia	Miesięczny koszt [zł], populacja:	
		uogólnienie pierwotne lub nieoperacyjny rak piersi w stadium III	progresja >12 mies. od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej lub brak hormonoterapii adjuwantowej
Chemioterapia	miesiąc 1+	■	■
Hormonoterapia (bez CTH)	miesiąc 1	■	■
	miesiąc 2+	■	■
Hormonoterapia (w ramach CTH+HTH)	miesiąc 1	■	■
	miesiąc 2+	■	■

1.1.11. Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, zamieszczono poniżej.

Tabela 22. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej, struktura leczenia i przepływ chorych w programie		
Roczna liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem	[redacted]	[redacted]
Prognozowany udział PAL+LET w populacji docelowej	[redacted]	[redacted]
Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym	[redacted]	[redacted]
Struktura leczenia w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
Średni czas leczenia	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Tempo włączenia chorych do leczenia	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
	[redacted]	
Koszty jednostkowe		
Koszt opakowania Ibrance® dla płatnika – bez RSS	[redacted]	[redacted]
Koszt efektywny opakowania Ibrance® dla płatnika – z RSS	[redacted]	[redacted]
Miesięczne koszty leczenia HTH	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	

Parametr	Wartość	Źródło
Miesięczne koszty leczenia HTH (w ramach schematu CTH+HTH)		
Miesięczny koszt CTH	1 531,15	Na podst. MAHTA 2016
Parametry ogólne		
Perspektywa	płatnika publicznego (PPP)	MZ 02/04/2012; AOTMiT 2016
Dyskontowanie	brak	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Pierwsze cztery lata od zakładanego wprowadzenia refundacji leku Ibrance® (styczeń 2018 r.- grudzień 2021 r.)	MZ 02/04/2012; AOTMiT 2016

1.1.12. Wyniki analizy wpływu na budżet

1.1.12.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wykonano – analogicznie jak w analizie wpływu na budżet – w oparciu o strukturę udziałów z badania *Cognosco 2016* (zob. Rozdział 3.2.) oraz oszacowane koszty miesięczne stosowanych schematów leczenia (zob. Rozdział 1.1.10.8.). Obliczenia przeprowadzono dla aktualnego roku kalendarzowego, w związku z czym liczebność populacji docelowej przeliczono na 2017 r. przyjmując w schemacie oszacowania populacji (zob. [REDACTED], Tabela 2) prognozowaną liczbę nowych rozpoznań raka piersi w 2017 r. ([REDACTED]) i zachowując wartości pozostałych wskaźników epidemiologicznych. Liczebność populacji docelowej w 2017 r. oszacowano na [REDACTED].

[REDACTED] W kalkulacjach uwzględniono koszty leczenia u pacjentek rozpoczynających jak i kontynuujących leczenie w ww. roku.

Tabela 23. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Składowa kosztów	Aktualne roczne wydatki płatnika [zł]
RAZEM, w tym:	[REDACTED]
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	[REDACTED]
Hormonoterapia	[REDACTED]
Chemioterapia + hormonoterapia	[REDACTED]
Chemioterapia	[REDACTED]

Roczne wydatki płatnika publicznego, ponoszone w populacji kwalifikującej się do zastosowania palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem, wynoszą [REDACTED]. Płatnik publiczny nie ponosi aktualnie wydatków związanych z finansowaniem produktu Ibrance®.

1.1.12.2. Wyniki analizy wpływu na budżet: Wariant podstawowy

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 BIA przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji palbocyclobu ze środków publicznych (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny leku Ibrance®;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku umieszczenia produktu leczniczego Ibrance® w wykazie leków refundowanych (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny leku Ibrance®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym (nowym) i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Ibrance®.

Analizę przeprowadzono w wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Ibrance®.

1.1.12.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Oszacowania wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Ibrance®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

Rok refundacji	Wydatki płatnika: Scenariusz nowy [zł]	Wydatki płatnika: Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 1	████████	████████	████████	██████
Rok 2	████████	████████	████████	██████
Rok 3	████████	████████	████████	██████
Rok 4	████████	████████	████████	██████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Ibrance® ze środków publicznych, prognozowane **dodatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicz-

nych wynoszą kolejno [redacted] w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego z zastosowaniem palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem (lata 2018-2021; zob. [redacted]).



Strukturę wydatków płatnika ze względu na stosowane interwencję przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 1				
RAZEM, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia + hormonoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2				
RAZEM, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hormonoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia + hormonoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 3				
RAZEM, w tym:				
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol				
Hormonoterapia				
Chemioterapia + hormonoterapia				
Chemioterapia				
Rok 4				
RAZEM, w tym:				
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol				
Hormonoterapia				
Chemioterapia + hormonoterapia				
Chemioterapia				

Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny leku Ibrance® wynosi kolejno [redacted], [redacted], [redacted]. Wartość refundacji preparatów palbocyklibu ogółem oraz w podziale na poszczególne dawki produktu Ibrance® przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Kwota refundacji leku Ibrance® w podziale na wielkość dawki – wariant podstawowy, z RSS.

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Ibrance® 125 mg				
Ibrance® 100 mg				
Ibrance® 75 mg				
Ibrance® - łącznie				

[redacted]
[redacted]
[redacted] : [redacted]
[redacted] w pierwszych czterech latach refundacji palbocyklibu.

1.1.12.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Ibrance®, przedstawiono w poniższej tabeli. Należy jednak podkreślić, iż wariant bez uwzględnienia RSS jest wariantem teoretycznym i nie przedstawia rzeczywistych wydatków płatnika. Wnioskowanie w procesie podejmowania decyzji o refundacji produktu leczniczego Ibrance® powinno zostać oparte na podstawie analizy uwzględniającej RSS, który stanowi integralną część złożonego wniosku refundacyjnego.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Rok refundacji	Wydatki płatnika: Scenariusz nowy [zł]	Wydatki płatnika: Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 1	████████	████████	████████	██████
Rok 2	████████	████████	████████	██████
Rok 3	████████	████████	████████	██████
Rok 4	████████	████████	████████	██████

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Ibrance® ze środków publicznych, prognozowane **dotatkowe wydatki** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą kolejno ██████████ w pierwszych czterech latach po wprowadzeniu programu lekowego z zastosowaniem palbocyklilu w skojarzeniu z letrozolem (lata 2018-2021; zob. ██████████).

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych składowych kosztu całkowitego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Rok 1				
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	██████████	█	██████████	█
Hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia + hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Rok 2				
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	██████████	█	██████████	█
Hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia + hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Rok 3				
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	██████████	█	██████████	█
Hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia + hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Rok 4				
RAZEM, w tym:	██████████	██████████	██████████	██████████
Palbocyklib (Ibrance®) + Letrozol	██████████	█	██████████	█
Hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia + hormonoterapia	██████████	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia	██████████	██████████	██████████	██████████

1.1.12.3. Analiza wrażliwości

1.1.12.3.1. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Zestawienie wariantów analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.

Wariant analizy	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW
Minimalna liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalna liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zachorowalność na raka piersi na podstawie MPZ 2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW
	[REDACTED]		[REDACTED]
Wejście pacjentek do programu od II kwartału	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.1.12.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

1.1.12.3.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem porozumienia o podziale ryzyka dla produktu Ibrance® przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza wrażliwości, z RSS.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant podstawowy				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 125 mg	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 100 mg	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 75 mg	████████	████████	████████	████████
Minimalna liczebność populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 125 mg	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 100 mg	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 75 mg	████████	████████	████████	████████
Maksymalna liczebność populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 125 mg	████████	████████	████████	████████
Ibrance® 100 mg	████████	████████	████████	████████

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Liczebność populacji docelowej na podstawie prognoz zachorowalności MPZ 2015				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Minimalny udział palbocycylibu w leczeniu populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Maksymalny udział palbocycylibu w leczeniu populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance® 125 mg</i>				
<i>Ibrance® 100 mg</i>				
<i>Ibrance® 75 mg</i>				
Wejście pacjentek do programu od II kwartału				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance® 125 mg</i>				
<i>Ibrance® 100 mg</i>				
<i>Ibrance® 75 mg</i>				
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance® 125 mg</i>				
<i>Ibrance® 100 mg</i>				
<i>Ibrance® 75 mg</i>				
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance® 125 mg</i>				
<i>Ibrance® 100 mg</i>				
<i>Ibrance® 75 mg</i>				

W każdym wariancie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji palbocyklibu prowadzi do zwiększenia wydatków z perspektywy płatnika publicznego, przy czym największy wpływ na wydatki inkrementalne mają parametry epidemiologiczne związane z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej oraz prognozowanym udziałem rynkowym palbocyklibu. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków zidentyfikowano warianty skrajne - minimalny i maksymalny:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentek leczonych palbocycylibem w poszczególnych wariantach AW zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4. , Tabela 37).

1.1.12.3.2.2. *Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)*

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Ibrance®.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza wrażliwości, bez RSS.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant podstawowy				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Różnica wydatków [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ibrance® 125 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ibrance® 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ibrance® 75 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Minimalna liczebność populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Różnica wydatków [zł]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Maksymalna liczebność populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji <i>Ibrance</i> ® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Liczebność populacji docelowej na podstawie prognoz zachorowalności MPZ 2015				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji <i>Ibrance</i> ® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Minimalny udział palbocycylibu w leczeniu populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji <i>Ibrance</i> ® [zł], w tym:				
<i>Ibrance</i> ® 125 mg				
<i>Ibrance</i> ® 100 mg				
<i>Ibrance</i> ® 75 mg				
Maksymalny udział palbocycylibu w leczeniu populacji docelowej				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 125 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 100 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 75 mg</i>	████████	████████	████████	████████
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 125 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 100 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 75 mg</i>	████████	████████	████████	████████
Wejście pacjentek do programu od II kwartału				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 125 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 100 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 75 mg</i>	████████	████████	████████	████████
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]	████████	████████	████████	████████
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]	████████	████████	████████	████████
Różnica wydatków [zł]	████████	████████	████████	████████
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 125 mg</i>	████████	████████	████████	████████
<i>Ibrance® 100 mg</i>	████████	████████	████████	████████

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
<i>Ibrance® 75 mg</i>				
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla				
Wydatki – scenariusz nowy [zł]				
Wydatki – scenariusz istniejący [zł]				
Różnica wydatków [zł]				
Koszt refundacji Ibrance® [zł], w tym:				
<i>Ibrance® 125 mg</i>				
<i>Ibrance® 100 mg</i>				
<i>Ibrance® 75 mg</i>				

W każdym wariancie analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji palbocyklibu prowadzi do zwiększenia wydatków z perspektywy płatnika publicznego, przy czym największy wpływ na wydatki inkrementalne mają parametry epidemiologiczne związane z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej oraz prognozowanym udziałem rynkowym palbocyklibu. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków zidentyfikowano warianty skrajne - minimalny i maksymalny:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentek leczonych palbocyklibem w poszczególnych wariantach AW zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4. , Tabela 37).

1.1.13. Dyskusja i ograniczenia analizy

Analiza została wykonana w celu oceny wpływu na budżet płatnika wprowadzenia programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem (schemat PAL+LET) w leczeniu ER (+), HER2 (-) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej.

W analizie rozważono dwa scenariusze - istniejący, stanowiący przedłużenie (na lata 2018-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymają obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Ibrance® nie jest refundowany, oraz no-

- Prognozy przyszłych udziałów palbocyklibu w rynku oparto na założeniach dla regionu, z uwzględnieniem m.in. możliwości pojawienia się w przyszłości innych leków nowej generacji. W sytuacji, gdy założenia te nie będą pokrywać się z rzeczywistą przyszłą sytuacją refundacyjną w Polsce, wykorzystane prognozy mogą być obarczone niepewnością.
- Ze względu na brak dostępu do krzywych czasu przebywania na leczeniu w badaniach klinicznych, konieczne było poczynienie pewnych założeń dotyczących rozkładu czasu leczenia palbocyklibem. Analiza wrażliwości wykazała jednak umiarkowany wpływ ww. parametru na wydatki inkrementalne płatnika.

1.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca umieszczenia produktu leczniczego Ibrance® w wykazie leków stosowanych w programie leczenia zaawansowanego ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Palbocyklib jest podawany doustnie, w związku z czym lek może być wydawany pacjentkom do domu do samodzielnego stosowania. Procedury oraz czynności personelu nie będą odbiegać od stosowanych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia raka piersi. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia zaawansowanego raka piersi zdefiniowane w opisie programu (*Program PAL+LET*).

1.3. Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych ani zmiany zasad diagnostyki. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta i prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi (dodatkowymi – nie obowiązującymi oraz nie praktykowanymi obecnie) wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance® (Tabela 33).

Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Ibrance®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie Leczenie będzie przebiegać zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego (<i>Program PAL+LET</i>)
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy wnioskowanego programu lekowego (<i>Program PAL+LET</i>)
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

Kryterium	Ocena
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	Wymagane będą zmiany w wykazie leków refundowanych oraz w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
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

1.4. Wnioski końcowe

Rak piersi HER2-ujemny, ER-dodatni stanowi ok. 70% wszystkich rozpoznań raka piersi. Mimo iż ten rodzaj nowotworu ma lepsze rokowania niż rak piersi HER2-dodatni, to jednak obserwuje się porównywalne lub krótsze przeżycia, ze względu na dostępność nowych leków we wskazaniu raka piersi HER2-dodatniego (trastuzumab, pertuzumab), które w ostatnim dziesięcioleciu zostały objęte refundacją. Natomiast we wskazaniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi nie udostępniono pacjentkom nowych leków. Dla dużej części chorych na raka piersi (ok. 70%) istnieje więc ogromna potrzeba (*unmet medical need*) poprawy efektywności terapii takich pacjentek, która może zostać zaspokojona przez wdrożenie palbocyclobu do programu lekowego leczenia raka piersi. Co istotne, Agencja ds. Żywności i Leków w 2015 roku nadała produktowi Ibrance® status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*), ze względu na uzyskiwanie istotnej poprawy klinicznej w stosunku do dostępnych terapii (*FDA 2015*). Objęcie refundacją produktu Ibrance® wypełni zatem istotną lukę w terapii zaawansowanego raka piersi.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano, że pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ibrance® spowoduje wzrost wydatków płatnika

Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem jednostkowym leku oraz dłuższym czasem leczenia (wynikającym z wyższej skuteczności palbocyclobu) w stosunku do opcjonalnych schematów leczenia (hormonoterapia, chemioterapia). W kontekście prawdopodobnych wydatków należy podkre-

Ślić, że finansowanie palbocyklibu będzie oznaczało wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego w grupie chorych z zaawansowanym ER-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi. Wprowadzenie wnioskowanego programu wpłynie na wydłużenie przeżycia zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

2. Piśmiennictwo

- AE Ibrance + letrozol 2017** [redacted] Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami bez wcześniejszej terapii systemowej choroby zaawansowanej. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- Allemani 2013a** Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, Siesling S, Torrella-Ramos A, Voogd AC, Aareleid T, Ardanaz E, Berrino F, Bielska-Lasota M, Bolick S, Cirilli C, Colonna M, Contiero P, Cress R, Crocetti E, Fulton JP, Grosclaude P, Hakulinen T, Izarzugaza MI, Malmström P, Peignaux K, Primic-Žakelj M, Rachtan J, Safaei Diba C, Sánchez MJ, Schymura MJ, Shen T, Traina A, Tryggvadottir L, Tumino R, Velten M, Vercelli M, Wolf HJ, Woronoff AS, Wu X, Coleman MP. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1170-81.
- Allemani 2013b** Allemani C, Minicozzi P, Berrino F, Bastiaannet E, Gavin A, Galceran J, Ameijide A, Siesling S, Mangone L, Ardanaz E, Hédelin G, Mateos A, Micheli A, Sant M; EURO CARE Working Group. Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer*. 2013 May 15;132(10):2404-12.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AWA Afinitor 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją AFINITOR (ewerolimus) 5 mg, 10 mg (tabletki) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem ewerolimusu (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AWA/069_AWA_OT_4351_8_AFINITOR_2016.05.06.pdf, data dostępu
- BIA Ibrance + fulwestrant 2017** [redacted] Ibrance (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu ER-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po uprzedniej hormonoterapii. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, 2017 r. Praca niepublikowana. Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib).
- ChPL Aromek** Charakterystyka produktu leczniczego Aromek. Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/Aromek_tablpowl_25mg.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Atrozol** Charakterystyka produktu leczniczego Atrozol. Dostęp online: <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12839>, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Etadron** Charakterystyka produktu leczniczego Etadron (eksemestan). Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Etadron.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Faslodex** European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Faslodex (fulwestrant). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- ChPL Ibrance** European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Ibrance (palbocyklib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.

- ChPL Tamoxifen-Egis** Charakterystyka produktu leczniczego Tamoxifen-Egis. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8187>, data dostępu 28.03.2017 r.
- Dyczka 2011** Dyczka J. Systemowe leczenie rozlanego raka piersi bez nadekspresji HER2. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011, 9 (4), p. 238-244
- FDA 2015** Press announcement: FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer. Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm432871.htm> . Data ostatniego dostępu: 28.04.2017.
- Finn 2015** Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.
- Finn 2016** Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
- Kołacińska 2010** Kołacińska A, Błasińska-Morawiec M, Dowgier-Witczak I, Kordek R, Morawiec Z. Charakterystyka chorych na raka piersi z całkowitą odpowiedzią histopatologiczną po chemioterapii przedoperacyjnej. *Przegląd Menopauzalny* 2010;5:300-304.
- KRN 2014** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia 20.03.2017.
- Krzyżak 2010** Krzyżak M, Maślach D, Juczevska M, Lasota W, Rabaczko D, Marcinkowski JT, Szpak A. DIFFERENCES IN BREAST CANCER INCIDENCE AND STAGE DISTRIBUTION BETWEEN URBAN AND RURAL FEMALE POPULATION IN PODLASKIE VOIVODSHIP, POLAND IN YEARS 2001–2002. *Ann Agric Environ Med* 2010, 17, 159–162.
- MAHTA 2016** Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów miękkich, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 6 kwietnia 2016 r. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/069/AW/069_AW_OT_4351_8_Afinitor_AE_2016.05.06.pdf, data dostępu 28.03.2017 r.
- MPZ 2015** Ministerstwo Zdrowia. 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, data dostępu 20.03.2017 r.
- MZ 26/04/2017** Ministerstwo Zdrowia. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 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.

- NCCN 2014** NCCN Guidelines for Patients. Version 1.2014. Stage IV Breast Cancer. Dostęp online: https://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iv_breast/files/assets/basic-html/index.html#1, data dostępu 28.03.2017 r.
NCCN Guidelines for Patients. Version 1.2014. Stage IV Breast Cancer. Dostęp online: https://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iii_breast/files/assets/basic-html/index.html#1, data dostępu 28.03.2017 r.
- NFZ 14/2017/1** Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 14/2017/2** Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 14/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 62/2016/1b** Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnnych (ASDK). Załącznik 1 część b do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 62/2016/5a** Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 62/2016/7** Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 75/2016/1** Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik 1 do zarządzenia nr 75 /2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 91/2016/1** Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 91/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 2016** Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. Dostęp online: <http://nfz.gov.pl/0-nfz/informator-o-zawartych-umowach>, data dostępu 28.03.2017 r.
- NICE CG81** NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. February 2009.
- NICE 2017** National Institute For Health And Care Excellence. Single Technology Appraisal. Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915]. Published 03 February 2017. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10068/documents/committee-papers-2>, data dostępu 03.03.2017 r.
- O'Shaughnessy 2005** O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
- Piekarski 2005** Piekarski J. Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy. *Współczesna Onkologia* 2005; 9(9):371-9

- Program PAL+LET** Wnioskowany projekt programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C 50)”, leczenie palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem. Dokumenty udostępnione przez Wnioskodawcę.
- PTOK 2015** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Aktualizacja na dzień 03.12.2014. Dostęp online: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersii.pdf, dostęp dnia 20.03.2017.
- Sharma 2013** Sharma P, Sail K., Delea T. i in. Treatment patterns in HER2+/HR+ postmenopausal women with metastatic breast cancer initiating first-line treatment in a community oncology setting in the US, *Commun Oncol* 2013; 10:74-81.
- Szydłowska-Pazera 2007** Szydłowska-Pazera K, Potemski P, Kubiak R, Płużański A. Docetaksel i antybiotyk antracyklinowy w chemioterapii przedoperacyjnej raka piersi. Ocena skuteczności leczenia w zależności od wybranych czynników molekularnych. *Współczesna Onkologia* 2007; 11(7):360-6.
- 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.
- Wishart 2012** Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, Greenberg DC, Green AR, Gelmon KA, Kosma VM, Olson JE, Beckmann MW, Winqvist R, Cross SS, Severi G, Huntsman D, Pylkäs K, Ellis I, Nielsen TO, Giles G, Blomqvist C, Fasching PA, Couch FJ, Rakha E, Foulkes WD, Blows FM, Bégin LR, Van't Veer LJ, Southey M, Nevanlinna H, Mannermaa A, Cox A, Cheang M, Baglietto L, Caldas C, Garcia-Closas M, Pharoah PD. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer*. 2012 Aug 21;107(5):800-7. doi: 10.1038/bjc.2012.338. Epub 2012 Jul 31.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

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

3.2.

[Redacted Table Content]

3.3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby zachorowań na raka piersi w latach 1999-2014

Tabela 36. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby zachorowań na raka piersi w latach 1999-2014.

Rok	Zachorowania
1999	10 903
2000	11 853
2001	12 118
2002	12 132
2003	11 733
2004	12 049
2005	13 385
2006	13 322
2007	14 484
2008	14 576
2009	15 752
2010	15 784
2011	16 534
2012	17 000
2013	17 142
2014	17 379

Tabela przedstawia dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014).

3.4. Liczebność populacji w wariantach analizy wrażliwości

Tabela 37. Liczebność populacji w wariantach analizy wrażliwości.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant podstawowy				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Minimalna liczebność populacji docelowej				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Maksymalna liczebność populacji docelowej				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Liczebność populacji docelowej na podstawie prognoz zachorowalności MPZ 2015				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Minimalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Maksymalny udział palbocyklibu w leczeniu populacji docelowej				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Zastępowanie przez PAL+LET wyłącznie HTH				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Wejście pacjentek do programu od II kwartału				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Rozkład czasu leczenia: jednakowa liczba cykli u wszystkich leczonych				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■
Rozkład czasu leczenia: krzywa Weibulla				
Liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET	■	■	■	■
Liczba pacjentek włączanych do programu PAL+LET (nowe pacjentki)	■	■	■	■
Średnioroczna liczba leczonych PAL+LET	■	■	■	■

3.5. Prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia

Tabela 38. Prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia.

Rok	Prognozowana roczna liczba zachorowań /wzrost zachorowań
2016	20 343
2029	22 951
Wzrost względem 2016 roku	12,818% obliczone jako: $(22\ 951 - 20\ 343) / 20\ 343$
Średni wzrost roczny	0,932% obliczona jako: $(1 + 12,818\%)^{(1 / (2029-2016))} - 1$

Tabela przedstawia prognozy Ministerstwa Zdrowia na lata 2016-2029 (MPZ 2015) oraz obliczenie własne dotyczące średniego wzrostu rocznego w oparciu o prognozy Ministerstwa Zdrowia.

3.6. Prognozowana liczba zachorowań na raka piersi w latach 2015-2021

Tabela 39. Prognozowana liczba zachorowań na raka piersi w latach 2015-2021.

Rok	Zachorowania
2014 (KRN 2014)	17 379
2015 (prognoza) ¹	17 541
2016 (prognoza) ¹	17 704
2017 (prognoza) ¹	17 869
2018 (prognoza) ¹	18 036
2019 (prognoza) ¹	18 204
2020 (prognoza) ¹	18 374
2021 (prognoza) ¹	18 545

Tabela przedstawia dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014).

¹ Prognoza własna w oparciu o dane KRN 2014 (Tabela 36, str. 3.) oraz prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia (0,932%, w skali rok do roku; MPZ 2015, Tabela 38. str. 3.)

3.7. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi

Tabela 40. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi.

Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość wskaźnika	Komentarz	Referencja
Zapadalność roczna na raka piersi	17 379	Dane za 2014 rok	KRN 2014
	20 343	Prognoza na 2016 rok (w oparciu o dane z KRN i NFZ)	MPZ 2015
Odsetek pacjentek z ER(+)/HER2(-)	65,0%	Wyniki badania ankietowego wśród 3 polskich ekspertów	AWA Afinitor 2015
	32,0%	ER(+); Miejscowo zaawansowany, pierwotnie nieoperacyjny rak piersi (IIIB), populacja polska (N = 50)	Szydłowska-Pazera 2007
	60,0%	HER2(-); Miejscowo zaawansowany, pierwotnie nieoperacyjny rak piersi (IIIB), populacja polska (N = 50)	Szydłowska-Pazera 2007
53,5%	ER(+); Miejscowo zaawansowany, pierwotnie nieo-	Kotacińska 2010	

Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość wskaźnika	Komentarz	Referencja
		peracyjny rak piersi, populacja polska (N = 101)	
	73,4%	HER2(-); Miejscowo zaawansowany, pierwotnie nieoperacyjny rak piersi, populacja polska (N = 94)	Kołacińska 2010
	52,0%	ER(+); Rak piersi, populacja polska (N = 1050)	Wishart 2012
	95,0%	HER2(-); Rak piersi, populacja polska (N = 750)	Wishart 2012
	76,0%	ER(+) wśród kobiet po menopauzie; artykuł pogładowy.	Piekarski 2005
	12,81%	Dane z województwa podlaskiego (2001-2002)	Krzyżak 2010
Odsetek chorych (spośród wszystkich chorych) z rozpoznaniem w stadium zaawansowanym (III-IV)			
	5%	Dane z Krakowa (1997-1998) oraz Warszawy (1996)	Allemani 2013a
	8%	Dane z Warszawy (2000-2002)	Allemani 2013b
	15%	Dane z KRN z 2012 r.	MPZ 2015
Odsetek chorych (spośród wszystkich chorych) w stadium zaawansowanym z nawrotem lub progresją po leczeniu we wcześniejszym stadium choroby (nieleczony wcześniej w stadium zaawansowanym)	30%	Odsetek chorych diagnozowanych z rakiem niezawansowanym, ulegających progresji do stadium zaawansowanego. Publikacja przedstawia przegląd skuteczności schematów leczenia stosowanych w ramach zaawansowanego raka piersi.	O'Shaughnessy 2005
	35%	Odsetek chorych diagnozowanych z rakiem niezawansowanym, ulegających progresji do stadium zaawansowanego w ciągu 10 lat od zdiagnozowania raka piersi. Dane z Wielkiej Brytanii (<i>West Midlands Cancer Intelligence Unit</i>).	NICE CG81
Odsetek pacjentek ze wznową/progresją do aBC, u których wznowa/progresja wystąpiła w trakcie lub <12 mies. po zakończeniu adjuwantowej HTH			
Odsetek chorych w ogólnym stanie sprawności ocenionym w skali ECOG na ≤1	92%	Dotyczy pacjentek leczonych w ramach 1. linii zaawansowanego raka piersi. Badanie praktyki klinicznej w USA (<i>US Oncology Network</i>) (N=347 pacjentek)	Sharma 2013
Odsetek pacjentek, u których wprowadzona jest 1. linia leczenia			

Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość wskaźnika	Komentarz	Referencja
	■	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentek, u których wprowadzona jest 2. linia leczenia, spośród pacjentek leczonych w ramach 1. linii leczenia	■	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela przedstawia dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014).

¹ Prognoza własna w oparciu o dane KRN 2014 (Tabela 36) oraz prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia (0,932%, w skali rok do roku; MPZ 2015, Tabela 38)

3.8. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi

Tabela 41. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi.

Etap programu lekowego	Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem (Program PAL+LET)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)
Badania przy kwalifikacji do programu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Etap programu lekowego	Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem (Program PAL+LET)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania dożylnego albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem do podawania podskórnego (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)	Leczenie zaawansowanego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem (Załącznik B.9. do MZ 26/04/2017)
Monitorowanie programu				

3.9. Wykaz leków refundowanych w ramach hormonoterapii w leczeniu raka piersi

Tabela 42. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu raka piersi, dostępne w aptece

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Anastrozolum	Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802432	132.0	45,36	47,63	56,79	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,36	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990082162	132.0	47,52	49,90	59,06	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,63	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991251529	132.0	48,60	51,03	60,19	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	4,76	55,43
Anastrozolum	Anastrozol Teva, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909991291242	132.0	41,04	43,09	52,25	52,25	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	52,25
Anastrozolum	Anastrozol medac, tabl. powł., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	132.0	50,10	52,61	61,77	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,34	55,43
Anastrozolum	Ansyn, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990635511	132.0	59,08	62,03	71,20	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,77	55,43
Anastrozolum	Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990802050	132.0	58,86	61,80	70,96	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	15,53	55,43

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Anastrozolum	Arimidex, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	590999075 6711	132.0	82,62	86,75	95,91	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	40,48	55,43
Anastrozolum	Atrozol, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	590999109 0029	132.0	50,11	52,62	61,78	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,35	55,43
Anastrozolum	Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	590999008 2148	132.0	52,54	55,17	64,33	55,43	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	8,90	55,43
Exemestanum	Etadron, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	590999079 8094	132.0	64,58	67,81	77,30	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,91	59,39
Exemestanum	Glandex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	590999081 2202	132.0	75,60	79,38	88,87	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	29,48	59,39
Exemestanum	Symex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	590999085 3090	132.0	63,72	66,91	76,40	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	17,01	59,39
Letrozolum	Aromek, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	590999106 0718	132.0	47,52	49,90	59,39	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	590999079 9923	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39
Letrozolum	Clarzole, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	590999123 1705	132.0	50,76	53,30	62,79	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	3,40	59,39

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Letrozolum	Etruzil, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	132.0	56,00	58,80	68,29	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	8,90	59,39
Letrozolum	Lametta, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	132.0	54,00	56,70	66,19	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	6,80	59,39
Letrozolum	Letrozole Apotex, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990908608	132.0	52,49	55,11	64,60	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	5,21	59,39
Letrozolum	Letrozole Bluefish, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990794683	132.0	48,60	51,03	60,52	59,39	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	1,13	59,39
Letrozolum	Lortanda, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	132.0	50,22	52,73	62,22	59,39	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	2,83	59,39
Letrozolum	Symletrol, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	132.0	47,41	49,78	59,27	59,27	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	-	bezpłatny	0,00	59,27
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	130.0	15,24	16,00	19,58	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	5,55	14,03
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990331017	130.0	9,83	10,32	13,91	13,91	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	13,91
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990775316	130.0	9,94	10,44	14,03	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	14,03

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Tamoxifenum	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990722419	130.0	9,94	10,44	14,03	14,03	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	14,03

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017)

Oznaczenie grup limitowych:

130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny – tamoksyfen;

132.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inhibitory enzymów - doustne inhibitory aromatazy.

Tabela 43. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Fulvestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	1019.0, Fulvestrant	2 700,00	2 835,00	2 835,00 *	C.27.	bezpłatny	0
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990127412	1036.0, Tamoxifen	15,24	16,00	16,00	C.52.	bezpłatny	0
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1036.0, Tamoxifen	9,94	10,44	10,44	C.52.	bezpłatny	0

Tabela sporządzona na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2017)

* Rzeczywista wartość refundacji za opakowanie, obliczona na podstawie komunikatu DGL za okres 01.2017, wyniosła 2 659,68 zł; cenę tę przyjęto we wszystkich kalkulacjach BIA

3.10. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017

Tabela 44. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki dostępne w aptece

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Anastrozol	Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802432	2 678,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990082162	12 314,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991251529	93,00
Anastrozol	Anastrozol Teva, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909991291242	0,00
Anastrozol	Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990786497	15 611,00
Anastrozol	Ansyn, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511	4 695,00
Anastrozol	Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990802050	14 014,00
Anastrozol	Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990756711	20 452,00
Anastrozol	Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	5909991090029	34 421,00
Anastrozol	Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990082148	84 601,00
Eksemestan	Etadron, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990798094	2 055,00
Eksemestan	Glandex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990812202	2 604,00
Eksemestan	Symex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	5909990853090	7 117,00
Letrozol	Aromek, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991060718	36 496,00
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990799923	35 037,00
Letrozol	Clarzole, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991231705	387,00
Letrozol	Etruzil, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990710201	76 965,00
Letrozol	Lametta, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991061111	46 385,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Letrozol	Letrozole Apotex, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990908608	24 724,00
Letrozol	Letrozole Bluefish, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990794683	1 592,00
Letrozol	Lortanda, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909991039158	245,00
Letrozol	Symletrol, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990956395	335,33
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990127412	36 374,00
Tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990331017	25 479,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990775316	279 728,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-Ebewe 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990722419	95 647,00

Tabela sporządzona na podstawie komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia

Tabela 45. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki stosowane w ramach chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań zrefundowanych w okresie: 02.2016 - 01.2017
Fulvestrant	Faslodex, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg/5 ml	2 amp.-strz.po 5 ml + 2 igły z syst.osł.	5909990768875	13 726,11
Tamoksyfen	Nolvadex D, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990127412	0,00
Tamoksyfen	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990775316	1 942,47

Tabela sporządzona na podstawie komunikatów DGL Narodowego Funduszu Zdrowia

3.11. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce (NFZ DGL)

Tabela 46. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce

Miesiąc oraz rok którego dotyczą dane NFZ	Adres strony internetowej z dostępem do danych NFZ (data dostępu 25.04.2017)
02.2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html
03.2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6881.html
04.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6890.html
05.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6909.html
06.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html
07.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html
08.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html
09.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6943.html
10.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html
11.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html
12.2016	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html
01.2017	http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html

3.12. Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib)....	16
Tabela 2. Roczna liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET w pierwszym roku realizacji programu (2018 r.) – wariant podstawowy.	26
Tabela 3. Roczna liczebność populacji docelowej do programu PAL+LET w horyzoncie analizy (2018-2021 r.) – wariant podstawowy.	27
Tabela 4. Prognozowane udziały rynkowe PAL+LET w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)....	28
Tabela 5. Roczna liczebność chorych włączanych do terapii PAL+LET w horyzoncie analizy (2018-2021 r.) – wariant podstawowy.	28
Tabela 6. Średni czas leczenia 1. linii aBC.....	29
Tabela 7. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.....	31
Tabela 8. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.	32
Tabela 9. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentek w danym roku.	32
Tabela 10. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych pacjentek w danym roku.	33
Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	34
Tabela 12. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Ibrance® (palbocyklib) dla płatnika uwzględniony w modelu.....	36
Tabela 13. Przewidywany udział poszczególnych prezentacji produktu Ibrance®.....	36
Tabela 14. Koszty 28-dniowej farmakoterapii lekami aktualnie refundowanymi w ramach hormonoterapii.....	38
Tabela 15. Koszty jednostkowe podania leków.....	41
Tabela 16. Koszt jednostkowy monitorowania w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia palbocyklibem.	43
Tabela 17. Zalecenia dotyczące monitorowania stanu chorych na zaawansowanego raka piersi, w trakcie hormonoterapii.....	43
Tabela 18. Miesięczny koszt monitorowania w trakcie leczenia hormonoterapią.....	44
Tabela 19. Koszt jednostkowy oceny skuteczności chemioterapii.....	45
Tabela 20. Koszt miesięczny uwzględnionych schematów leczenia 1. Linii aBC.....	45
Tabela 21. Koszt miesięczny uwzględnionych schematów leczenia.	46
Tabela 22. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).....	47

Tabela 23. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.	49
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	50
Tabela 25. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.	51
Tabela 26. Kwota refundacji leku Ibrance® w podziale na wielkość dawki – wariant podstawowy, z RSS.....	52
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	53
Tabela 28. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.	54
Tabela 29. Kwota refundacji leku Ibrance® w podziale na wielkość dawki – wariant podstawowy, bez RSS.	55
Tabela 30. Zestawienie założeń analizy wrażliwości.	56
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza wrażliwości, z RSS.....	58
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza wrażliwości, bez RSS.....	61
Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Ibrance®	67
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 36. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby zachorowań na raka piersi w latach 1999-2014.....	77
Tabela 37. Liczebność populacji w wariantach analizy wrażliwości.....	77
Tabela 38. Prognozowany średni wzrost roczny liczby zachorowań według prognoz Ministerstwa Zdrowia.....	79
Tabela 39. Prognozowana liczba zachorowań na raka piersi w latach 2015-2021.	80
Tabela 40. Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi.	80
Tabela 41. Zestawienie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz obecnych programów lekowych leczenia zaawansowanego raka piersi.....	83
Tabela 42. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w hormonoterapii w leczeniu raka piersi, dostępne w aptece	86
Tabela 43. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: leki stosowane w ramach chemioterapii.....	89
Tabela 44. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki dostępne w aptece	90

Tabela 45. Leki refundowane w ramach hormonoterapii: liczba opakowań zrefundowanych w okresie 02.2016-01.2017, leki stosowane w ramach chemioterapii 91

Tabela 46. Adresy stron internetowych z dostępem online do danych NFZ informujących o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych oraz kwocie refundacji leków w Polsce 95

3.13. Spis wykresów

