

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**RYBOCYKLIB (KISQALI®) W TERAPII I LINII U PACJENTEK PO
MENOPAUZIE, Z HER2-UJEMNYM, LOKALNIE
ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM,
HORMONOWRAŻLIWYM RAKIEM PIERSI**

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: listopad 2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| STRESZCZENIE | 7 |
| 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY | 11 |
| 1.1. Cel analizy..... | 11 |
| 1.2. Problem zdrowotny | 11 |
| 1.3. Stan aktualny | 13 |
| 1.4. Interwencja oceniana | 16 |
| 1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej | 17 |
| 1.6. Założenia analizy | 18 |
| 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE | 21 |
| 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy | 21 |
| 2.2. Forma analizy..... | 22 |
| 2.3. Perspektywa analizy | 22 |
| 2.4. Horyzont czasowy analizy..... | 22 |
| 2.5. Populacja docelowa | 22 |
| 2.6. Rozpowszechnienie rybocyklu w populacji docelowej..... | 26 |
| 2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej..... | 26 |
| 2.8. Zużycie zasobów..... | 28 |
| 2.9. Koszty..... | 29 |
| 2.10. Obliczenia | 34 |
| 2.11. Analiza wrażliwości | 35 |
| 3. WYNIKI ANALIZY | 36 |
| 3.1. Populacja docelowa | 36 |
| 3.2. Scenariusz istniejący..... | 37 |
| 3.3. Scenariusz nowy | 39 |
| 3.4. Wydatki inkrementalne..... | 42 |
| 3.5. Podsumowanie..... | 45 |
| 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA..... | 46 |
| 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych..... | 46 |
| 4.2. Aspekty etyczne i społeczne | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI | 48 |
| 6. OGRANICZENIA..... | 52 |
| 7. DYSKUSJA | 53 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 55 |
| 9. SPIS ELEMENTÓW | 57 |
| 9.1. Spis tabel | 57 |
| 9.2. Spis wykresów | 59 |
| 10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA..... | 60 |
| ANEKS A..... | 62 |
| A.1. Analiza wrażliwości | 62 |
| A.2. Populacja docelowa | 71 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------------------|--|
| ANS | Anastrozol |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BIA | Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| ER+/- | Obecność/brak receptorów estrogenowych |
| EXE | Eksemestan (<i>Exemestanum</i>) |
| HER2 | Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor 2</i>) |
| HER2+/HER2- | Nadekspresja/brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 |
| HR+ | Hormonowrażliwy rak piersi |
| IA | Inhibitory aromatazy |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| IHC | Immunohistochemia |
| ISH | Hybrydyzacja in situ (<i>In situ Hybridization</i>) |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LTR | Letrozol |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>) |
| OUN | Ośrodkowy układ nerwowy |

| | |
|-------------------|--|
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-free survival</i>) |
| PR+/- | Obecność/brak receptorów progesteronowych |
| RBC | Rybocyklib |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| TMX | Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>) |
| TTD | Czas trwania terapii (<i>Time to treatment discontinuation</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>) |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji RBC w analizowanym wskazaniu będzie on finansowany w ramach nowego programu lekowego [1].

Populację docelową analizy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (HER2-) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. W ramach obliczeń zawężono populację do chorych, które w I linii leczenia otrzymają hormonoterapię.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, odnalezionych badań obserwacyjnych oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 8 ekspertów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Kisqali® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Kisqali® będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego [1].

Wyniki dla obu scenariuszy analizy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania rybocyklibu (Kisqali®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też znacznego wydłużenia czasu trwania terapii i przeżycia u pacjentów z ocenianej populacji. [REDACTED]

Rozpoczęcie refundacji rybocyklibu zwiększy wydatki płatnika publicznego przy jednoczesnym wzroście wyników zdrowotnych uzyskanych w ocenianej populacji chorych.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w terapii I linii u kobiet:

- po menopauzie,
- z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- z obecnością receptorów estrogenowych (ER) lub progesteronowych (PR), tj. z hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+),
- z brakiem nadekspresji receptora HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*),
- z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

W celu skrócenia zapisu i uczynienia go bardziej przejrzystym określenie stadium zaawansowania choroby zawarte w definicji populacji docelowej, tj. uogólniony rak piersi lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, stosowano w niniejszej analizie zamiennie z określeniem zaawansowany rak piersi.

1.2. Problem zdrowotny

Rak piersi (sutka, ang. *breast cancer*, ICD–10: C50) to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. [2]

Obecność receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-), jak również białka będącego markerem proliferacji (KI67+/KI67-), a ponadto nadekspresja receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2: HER2+/HER2- (należącego do rodziny EGFR, ang. *Epidermal growth factor receptor*) stanowią podstawę molekularnej klasyfikacji raka piersi. W zależności od hormonowrażliwości wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi:

- rak piersi hormonowrażliwy (HR+):
 - luminalny A,
 - luminalny B,
 - bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
 - z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwy (HR-):

- o HER2(+) nie „luminalny”,
- o typu bazalnego, „potrójnie ujemny” (ang. *basal-like*); [2]

Szczegółowa charakterystyka molekularna wymienionych podtypów raka piersi została zaprezentowana poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.

Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [2]

| Podtyp molekularny | HR | HER2 | KI67 | Rokowanie | Częstość występowania |
|---|-------|------|------|-----------|-----------------------|
| Luminalny A | + | - | - | Dobre | 23,7% |
| Luminalny B | HER2- | + | + | Średnie | 38,8% |
| | HER2+ | + | + | Złe | 14% |
| HER2(+) nie „luminalny” | - | + | ND | Złe | 11,2% |
| Typu bazalnego, „potrójnie ujemny” (ang. <i>basal-like</i>) ^a | - | - | ND | Złe | 12,3% |

ND – nie dotyczy. Kolorem niebieskim oznaczono populację docelową analizy.

a) Obecność/ekspresja markerów bazalnych: markery bazalne (+) w tym m.in. keratyny 5, 6, 14, 17 oraz EGFR.

Rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu. Szybkość rozrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych, jakie wykazuje dany nowotwór. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo oraz doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń czy też martwicy. W sytuacji wystąpienia zakażenia lub dużego/masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Natomiast w sytuacji, gdy chora żyje dłużej, występują u niej przerzuty odległe. [2]

Rokowanie w raku piersi zależy głównie od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce kształtuje się na poziomie 74%, najwyższe wartości uzyskuje się w stadium I zaawansowania, natomiast najniższe 5-letnie przeżycia, wynoszące około 5%, dotyczą chorych w IV stadium zaawansowania. [2]

Hormonowrażliwe podtypy raka piersi (HR+, czyli ER+ i/lub PR+), mają lepsze rokowanie w porównaniu z niehormonowrażliwymi (HR-) podtypami raka piersi. Rak luminalny A ma dobre rokowanie, luminalny B HER2- ma średnie rokowanie, a raki piersi HR- oraz luminalny B HER2+ charakteryzują się bardzo złym rokowaniem. Raki luminalne ogółem dobrze odpowiadają na leczenie hormonalne, natomiast gorzej na konwencjonalną chemioterapię. [2]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Stan aktualny

Hormonowrażliwy rak piersi bez nadekspresji HER2 w nieoperacyjnym stadium miejscowego zaawansowania i w stopniu uogólnienia leczony jest systemowo, poprzez hormonoterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (leczenie celowane) lub chemioterapię (w przypadku masywnych, dających objawy przerzutów do narządów trzewnych). [2]

Hormonoterapia (leczenie hormonalne) stosowana jest u pacjentek, których komórki wykazują obecność receptorów hormonalnych. Celem hormonoterapii jest zmniejszenie wpływu hormonów na wrażliwe na nie komórki nowotworowe. Grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka piersi są niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy. Lekiem stosowanym od lat w hormonoterapii raka piersi jest także tamoksyfen. Ma on działanie antyestrogenowe, a dokładniej modulujące receptory estrogenowe. [2]

Istnieją mechanizmy powodujące, że hormonowrażliwy rak piersi przestaje być podatny na leczenie terapią hormonalną. Wyeliminowanie tych mechanizmów jest możliwe przy użyciu leków ukierunkowanych, tj. ewerolimusu i inhibitorów kinazy zależnej od cyklin CDK4/6 - palbocyklibu, abemacyklibu oraz rybocyklibu. Żaden z wymienionych leków nie jest obecnie refundowany w leczeniu raka piersi w Polsce. [2]

Obecnie w Polsce u pacjentów z populacji docelowej możliwe jest zastosowanie chemioterapii lub hormonoterapii. Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego pacjentki w ramach hormonoterapii otrzymują tamoksyfen (TMX) lub inhibitory aromatazy (IA) : letrozol (LTR), anastrozol (ANS) i eksemestan (EXE). [2]

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności trzech populacji zgodnie ze stanem aktualnym w Polsce:

- populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,
- populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Przedstawiono również oszacowanie aktualnych wydatków płatnika publicznego w ocenianej populacji chorych.

Liczebności wskazanych populacji

Aktualnie Kisqali® nie jest refundowane w Polsce. W związku z tym przyjęto, że liczebność populacji pacjentów obecnie stosujących ten lek w Polsce wynosi 0 osób.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Kisqali® może być stosowane w skojarzeniu z IA w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z obecnością

receptorów hormonalnych (HR+), z HER2- jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu. [3] Oszacowanie wielkości tej populacji w 2017 roku przeprowadzono analogicznie jak oszacowanie wielkości populacji docelowej opracowane w ramach niniejszej analizy. Wykorzystano dane o liczbie nowo zdiagnozowanych chorych z zaawansowanym rakiem piersi w 2017 roku oraz o liczbie pacjentek po progresji z niższych stadiów nowotworu w tym roku, uwzględniając przy tym fakt, że zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym wszystkie pacjentki w miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi mogą być leczone RBC. Następnie w oparciu o wyniki badania ankietowego [4] określono wartość odsetka pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2-. Szczegółowy opis uwzględnionych źródeł danych i metodyki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w rozdz. 2.5 i w aneksie (rozdz. A.2).

Oszacowana liczebność populacji pacjentek, u której lek może być stosowany w 2017 roku w Polsce, wynosi 4 812 pacjentek.

Tabela 2.
Liczebność populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym Kisqali® w 2017 roku

| Parametr | Wartość |
|---|--------------|
| Liczba pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi (nowo zdiagnozowane i po progresji z niższych stadiów choroby) | 11 006 |
| Liczba pacjentek po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z HR+, HER2- | 4 812 |
| Liczebność populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym | 4 812 |

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Bazuje ona na kryteriach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2017 roku przeprowadzono na podstawie tych samych źródeł danych i metodyki obliczeń, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5 i w aneksie (rozdz. A.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczebność populacji docelowej w 2017 roku wynosi 2 494 osób.

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2017 roku

| Parametr | Wartość |
|---|--------------|
| Liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (nowo zdiagnozowane i po progresji z niższych stadiów choroby) | 7 838 |
| Liczba pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ER+, HER2- | 3 411 |
| Liczba pacjentek nie mających przeciwwskazań do leczenia inh bitorami CDK4/6 | 2 494 |
| Liczebność populacji docelowej | 2 494 |

Aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie populacji docelowej

Aktualnie płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją RBC w populacji docelowej.

U pacjentek z populacji docelowej obecnie refundowane jest leczenie z zastosowaniem chemioterapii i/lub hormonoterapii. Część z nich może także nie być aktywnie leczona lub odbywające się leczenie nie jest finansowane ze środków publicznych. W celu oszacowania maksymalnych potencjalnych wydatków płatnika w rozważanej populacji założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej są aktywnie leczone z zastosowaniem refundowanych obecnie schematów.

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na hormonoterapię w populacji docelowej zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych, które zastosowano w analizie do wyznaczenia wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach 2019–2021 w scenariuszu istniejącym.

W celu oszacowania wydatków płatnika związanych z zastosowaniem chemioterapii u pacjentek z populacji docelowej obliczono średni miesięczny koszt leczenia tego typu, na który składają się koszty leków i ich podania oraz koszty monitorowania. Wyznaczono go za pomocą danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [5], w której oszacowano koszty chemioterapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi po niepowodzeniu terapii LTR lub TMX (przyjęto średnią z tych kosztów). Z uwagi na brak bardziej precyzyjnych informacji o schematach chemioterapii stosowanych w leczeniu ocenianej populacji przyjęto, że koszty te będą odpowiednie także dla pacjentek z populacji docelowej. W tabeli poniżej zamieszczono koszty zaczerpnięte w tym zakresie z analizy ekonomicznej.

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego ponoszone na chemioterapię w populacji docelowej w 2017 roku

| Parametr | Koszt (miesięczny) |
|---|--------------------|
| Koszty leków i podania po niepowodzeniu terapii LTR | 2 043,41 zł |
| Koszty leków i podania po niepowodzeniu terapii TMX | 2 033,62 zł |
| Koszty monitorowania | 135,20 zł |
| Koszty chemioterapii | 2 173,72 zł |

Całkowite aktualne wydatki płatnika ponoszone na leczenie w populacji docelowej obliczono, sumując wydatki na hormonoterapię oraz chemioterapię, przy uwzględnieniu średniego odsetka pacjentek z populacji docelowej poddanych hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi wyznaczonego na podstawie wyników badania ankietowego wśród 8 ekspertów, wynoszącego 60%.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej wynoszą około 31,56 mln zł w 2017 roku (Tabela 5).

Tabela 5.
Wydatki płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej w 2017 roku

| Populacja | Liczebność | Aktualne wydatki płatnika |
|--|--------------|---------------------------|
| Populacja docelowa związana z hormonoterapią | 1 497 | 5,53 mln zł |
| Populacja docelowa związana z chemioterapią | 998 | 26,03 mln zł |
| Populacja docelowa | 2 494 | 31,56 mln zł |

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Rybocyklib należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy proteinowej (kod ATC:L 01 XE 42). [2]

Wskazania do stosowania

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (RBC + IA) wskazany jest do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi z HR+, HER2- jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu. [2]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. [2]

Produkt Kisqali należy stosować w skojarzeniu z LTR w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy. Inhibitor aromatazy należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl.[2]

Status rejestracyjny

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. [2]

Status refundacyjny

Rybocyklib nie jest obecnie refundowany w Polsce. [2]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [6] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku, w sytuacji gdy nie zostają spełnione następujące warunki względem leków w istniejących grupach:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
2. podobna skuteczność,
3. podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Obecnie RBC nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. [7] Nie zidentyfikowano także grupy limitowej, w której ujęte byłyby leki o innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do RBC. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której dostępne byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do RBC, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

W szczególności w analizie klinicznej [8] wykazano, że terapia skojarzona RBC + IA jest bardziej skuteczna w porównaniu do monoterapii LTR i TMX. W porównaniu bezpośrednim wykazano, że terapia skojarzona RBC + LTR pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią LTR (lek z grupy IA). W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia RBC + LTR była znacznie skuteczniejsza niż monoterapia TMX, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększając prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także całkowitej oraz częściowej. W świetle dowodów o zbliżonej skuteczności wszystkich leków IA przyjęto, że wyniki analizy klinicznej dla porównania RBC + LTR vs LTR są odpowiednie również dla porównania RBC + IA vs IA.

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia RBC + IA jest związana z istotnie wyższymi efektami klinicznymi w ocenianej populacji chorych względem terapii z zastosowaniem IA i TMX.

Wobec powyższego uznano, że nie są spełnione kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ani w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji zezwalające na kwalifikację do jednej z istniejących grup limitowych.

W analizie podstawowej założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdzie się opakowanie preparatu Kisqali® (63 tabletki po 200 mg).

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie czasowym wynoszącym 3 lata przy założeniu, że refundacja rybocyklibu (RBC, preparat Kisqali®) będzie odbywać się w ramach nowego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku [1]. Jednocześnie Podmiot Odpowiedzialny wyraża również zgodę na finansowanie RBC w ramach programu lekowego B.9: „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)” o zmodyfikowanych odpowiednio zapisach, gdyby takie oczekiwanie wyraziło Ministerstwo Zdrowia. Sposób finansowania (w ramach oddzielnego programu lekowego lub w ramach programu lekowego B.9.) nie wpływa na metodykę i wyniki niniejszej analizy.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. W celu skrócenia zapisu i uczynienia go bardziej przejrzystym określenie stadium zaawansowania choroby zawarte w definicji populacji docelowej, tj. uogólniony rak piersi lub miejscowo zaawansowany rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, stosowano w niniejszej analizie zamiennie z określeniem zaawansowany rak piersi.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano w pierwszej kolejności dane z publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” [9] oraz raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [10] dotyczące liczby zachorowań na raka piersi w Polsce. Na podstawie zgromadzonych danych dokonano prognozy liczby nowych przypadków raka piersi w Polsce na lata 2019-2021. Następnie w oparciu o dane z prac Nowikiewicz 2015 [11], Więckowska 2015 [12] i Didkowska 2013 [13] oszacowano liczbę pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (nowo zdiagnozowanych oraz po progresji do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby, niezależni od momentu diagnozy) w kolejnych latach analizy. Ostatecznie, uwzględniając wyniki badania ankietowego wśród ekspertów, oszacowano liczbę pacjentów w populacji docelowej i liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Kisqali® w kolejnych latach 2019-2021.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki, jakie będą ponoszone w populacji docelowej w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania leczenia zaawansowanego raka piersi w Polsce (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które będą ponoszone w przypadku rozpoczęcia terapii z zastosowaniem RBC w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

Obecnie w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi stosowana jest hormonoterapia lub chemioterapia. Założono, że objęcie refundacją RBC nie będzie miało wpływu na wybór sposobu leczenia między hormonoterapią a chemioterapią, a jedynie na wybór terapii dostępnych w ramach hormonoterapii, dlatego liczba pacjentek poddanych chemioterapii w scenariuszu istniejącym oraz nowym będzie jednakowa. Koszty związane z leczeniem pacjentek, które zostaną poddane chemioterapii, będą jednakowe w obu analizowanych scenariuszach, a zatem stanowią koszt nieróżnicujący wyniki analizy. W związku z tym w dalszych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.

Rozpowszechnienie leków z grupy IA oraz TMX w scenariuszu istniejącym wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych dla okresu od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku. Rozpowszechnienie RBC w kolejnych latach analizy w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego. Założono, że terapia skojarzona RBC i danego leku z grupy IA przejmie udziały tego leku oraz TMX stosowanych w monoterapii proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

| | Parametr | Źródło | Referencje |
|--------------------------|---|--|------------|
| | Liczba nowych rozpoznań raka piersi (ICD-10: C50) | Mapy onkologiczne, dane KRN | [9, 10] |
| | Odsetki pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (w momencie diagnozy lub po progresji z niższych stanów) | Mapy onkologiczne, Więckowska 2015, Nowikiewicz 2015, Didkowska 2013 | [9, 11–14] |
| Dane populacyjne | Odsetek pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ER+ HER2- | Badanie ankietowe | [4] |
| | Odsetek pacjentek leczonych z zastosowaniem hormonoterapii w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi | Badanie ankietowe | [4] |
| | Odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do leczenia RBC | Badanie ankietowe | [4] |
| Rozpowszechnienie | Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami uwzględnionymi w analizie | Badanie ankietowe, dane sprzedażowe NFZ | [4, 15] |

| | Parametr | Źródło | Referencje | |
|------------------------|-----------------------|--|---------------------|------|
| Koszty | Leki | Dane dostarczone od Zamawiającego, Portal IKAR pro, Obwieszczenie MZ | [7, 15] | |
| | Pozostałe koszty | Analiza ekonomiczna | [5] | |
| Zużycie zasobów | Dawkowanie | RBC + IA | Badanie Monaleesa-2 | [16] |
| | | IA, TMX | Wytyczne PTOK | [17] |
| | Czas trwania leczenia | Analiza ekonomiczna | [5] | |

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- Zdefiniowano populację docelową dla Kisqali® (rybocyklib) jako kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z HR+, HER2- oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.
- Na podstawie odnalezionych oraz dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. Ze względu na brak wpływu na wyniki inkrementalne uzyskane w analizie wydatków ponoszonych na chemioterapię stosowaną w populacji docelowej (koszty nieróżnicujące) w przeprowadzonych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.
- Oszacowano rozpowszechnienie terapii RBC + IA w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu nowym, tj. przy założeniu, że RBC zostanie objęty refundacją począwszy od 2019 roku.
- Określono schemat dawkowania i oszacowano koszty RBC oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie. Uwzględniono również koszty monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty ponoszone po progresji choroby oraz koszty związane z opieką terminalną w ocenianej populacji.
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący), czyli w przypadku braku finansowania RBC ze środków publicznych.
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2019–2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu RBC ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.
- Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do H). W obrębie

danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [18], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Kisqali® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [19] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [6], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W analizie założono, że stabilizacja rynku nastąpi w przeciągu 3 lat od rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych RBC w populacji docelowej. W związku z tym taki horyzont uwzględniono w analizie.

2.5. Populacja docelowa

Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej dla preparatu Kisqali® (rybocyklib) w analizie przyjęto w oparciu o kryteria proponowanego programu lekowego [1].

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują:

- histologicznie potwierdzony:
 - uogólniony rak piersi lub
 - miejscowo zaawansowany rak piersi jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- kobiety po menopauzie (wiek ≥ 55 lat i co najmniej rok od ostatniej miesiączki lub wiek < 55 lat i stężenie estradiolu < 20 pg/ml lub stan po obustronnym usunięciu jajników),
- udokumentowana obecność receptorów estrogenowych (ER+) i/lub progesteronowych (PR+),
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH))
- brak wcześniejszego leczenia ogólnego z powodu zaawansowanego raka piersi,
- stan sprawności 0-1 wg WHO.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu lekowego dla terapii RBC + IA obejmują:

- przeciwwskazania do stosowania rybocyklu wynikające z nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze zawarte w leku;
- obecność przerzutów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego za wyjątkiem pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:
 - od zakończenia leczenia miejscowego (radioterapia lub chirurgia) minęło więcej niż 4 tygodnie oraz
 - stabilizacja przerzutów do OUN (rozumiana, jako stabilny klinicznie stan na dobowej dawce maksymalnie 10 mg prednizonu lub równoważnego glikokortykosteroidu przez co najmniej 2 tygodnie);
- dysfunkcja mięśnia sercowego (NYHA 3 i 4) lub ciężka choroba serca, która w ocenie lekarza uniemożliwia włączenie leczenia;
- choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków;
- stan sprawności 2–4 wg WHO;
- ciąża i karmienie piersią;
- obecność zapalnego raka piersi;
- wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6;
- przebyte leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy, jeżeli okres od zakończenia terapii do nawrotu raka piersi był krótszy niż 12 miesięcy.

Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oszacowano liczebność dwóch populacji:

- Populacja A – pacjentki zdiagnozowane w latach 2019-2021 z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- Populacja B – pacjentki zdiagnozowane w niższych stadiach zaawansowania choroby, u których w latach 2019-2021 nastąpiła progresja do stadium zaawansowanego (niezależnie od momentu diagnozy).

Liczebność populacji A wyznaczono, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski [9] i raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zapadalności na raka piersi w latach 1999–2014 w Polsce [10] oraz wyniki pracy Więckowska 2015 [12].

Liczebność populacji B wyznaczono, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski [9], raportów KRN [10] oraz dane z publikacji Więckowska 2015 [12] i Nowikiewicz 2015 [11].

Suma liczebności ww. populacji stanowi oszacowanie liczby pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi w Polsce w latach 2019-2021.

Na podstawie wyników badania ankietowego (wyniki dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny) wyznaczono:

- odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ oraz HER2-,
- odsetek pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi poddanych hormonoterapii oraz
- odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 (takich jak: przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ciężka choroba lub dysfunkcja mięśnia sercowego, choroba układu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków, stopień sprawności WHO 2–4, obecność zapalnego raka piersi, przebyte nie wcześniej niż 12 miesięcy przed nawrotem raka piersi leczenie (neo)adjuwantowe z wykorzystaniem niesteroidowych inhibitorów aromatazy).

Następnie wartości tych odsetków skompilowano z wyznaczoną liczbą pacjentek w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi w Polsce w latach 2019-2021.

W poniższej tabeli (Tabela 7) przedstawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej. Szczegółowy opis analizy źródeł danych oraz sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej zamieszczono w aneksie (rozd. A.2).

Tabela 7.
Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza podstawowa

| Parametr | Wartość | Źródło | Prognoza | | |
|--|---------|--|----------|--------|--------|
| | | | 2019 | 2020 | 2021 |
| Liczba nowych przypadków raka piersi | - | Mapy onkologiczne [9], KRN [10] | 20 940 | 21 139 | 21 338 |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym raka piersi (populacja A) | - | Więckowska [12] | 3 514 | 3 547 | 3 580 |
| Liczba pacjentek, u których nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów (populacja B) | - | Więckowska [12], Nowikiewicz 2015 [11] | 4 728 | 4 879 | 5 019 |
| Liczba pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi HR+, HER2- | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |
| Liczba pacjentek poddanych hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi z poprzedniego kroku kalkulacji | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |
| Liczba pacjentek z brakiem przeciwskażeń do włączenia do proponowanego programu lekowego z poprzedniego kroku kalkulacji | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |

W analizie wrażliwości uwzględnione zostały następujące warianty:

- wariant A1, w którym oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono bez wykorzystania danych z map onkologicznych i publikacji Więckowska 2015,
- wariant B1, w którym uwzględniono minimalną wartość odsetków pacjentek z zaawansowanym rakiem po menopauzie z HR+, HER2- piersi, poddanych hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz niemających przeciwskażeń do włączenia do proponowanego programu lekowego na podstawie danych z przeprowadzonego badania ankietowego,
- wariant B2, w którym przyjęto maksymalną wartość odsetków pacjentek z zaawansowanym rakiem po menopauzie z HR+, HER2- piersi, poddanych hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz niemających przeciwskażeń do włączenia do proponowanego programu lekowego na podstawie danych z przeprowadzonego badania ankietowego
- wariant B3, w którym uwzględniono dane o odsetku pacjentek po menopauzie z rakiem piersi z HR+, HER2- z badania Faupel-Bodger 2010 [20].

Tabela 8.
Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza wrażliwości

| Parametr | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------------|------|------|------|
| Analiza podstawowa | ■ | ■ | ■ |
| Wariant A1 | ■ | ■ | ■ |
| Wariant B1 | ■ | ■ | ■ |
| Wariant B2 | ■ | ■ | ■ |

| Parametr | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------|------|------|------|
| Wariant B3 | ■ | ■ | ■ |

Podczas szacowania populacji dołożono wszelkich starań, aby przeprowadzone oszacowania charakteryzowały się możliwie najwyższą stopniem pewności. W tym celu w pierwszej kolejności uwzględniono cechujące się najwyższą wiarygodnością dane z opublikowanych badań, natomiast jedynie w przypadku niedostępności stosownych parametrów w opublikowanej literaturze wykorzystano dane uzyskane z badania ankietowego. Ponadto przy szacowaniu liczby nowych przypadków raka piersi w latach 2019-2021 zastosowano podejście konserwatywne (por. rozdz. A.2.2).

2.6. Rozpowszechnienie rybocyklibu w populacji docelowej

Rozpowszechnienie terapii RBC w kolejnych latach analizy w przypadku wprowadzenia jego refundacji w rozważanym wskazaniu (scenariusz nowy) przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego. W analizie podstawowej uwzględniono średnie wartości rozpowszechnienia podanego przez ekspertów dla kolejnych lat refundacji RBC. W analizie wrażliwości rozważono wariant minimalny (C1) i maksymalny (C2), w których uwzględniono odpowiednio minimalne i maksymalne wartości tego parametru podane w ramach badania ankietowego.

W poniższej tabeli zamieszczono uwzględnione w analizie dane w tym zakresie. (Tabela 9)

Tabela 9.
Rozpowszechnienie RBC w populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie

| Wariant analizy | Odsetek pacjentek leczonych RBC w populacji docelowej w scenariuszu nowym | | |
|--------------------|---|------|------|
| | 2019 | 2020 | 2021 |
| Analiza podstawowa | ■ | ■ | ■ |
| Wariant C1 | ■ | ■ | ■ |
| Wariant C2 | ■ | ■ | ■ |

2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie problemu decyzyjnego [2] przyjęto, że obecnie w ramach leczenia populacji docelowej stosowane są tamoksyfen (TMX) lub inhibitory aromatazy (IA): letrozol (LTR), anastrozol (ANS) i eksemestan (EXE). W przeprowadzonym oszacowaniu wydatków płatnika publicznego w ocenianej populacji nie uwzględniono wydatków na chemioterapię, z uwagi na ich nieróżnicujący wpływ na wyniki analizy. (patrz rozdz. 1.6).

Rozpowszechnienie leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych za okres od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku. W ramach analizy wrażliwości rozważono także wariant, w którym wszystkie pacjentki w scenariuszu istniejącym przyjmują lek refundowany w rozważanym wskazaniu, tj. TMX (wariant D1) oraz wariant, w którym wszystkie pacjentki leczone IA otrzymują lek, którego koszt miesięcznej terapii z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów jest najniższy, tj. letrozol (wariant E1).

Całkowite rozpowszechnienie RBC w kolejnych latach analizy w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego (rozdz. 2.6). Zgodnie z zapisami ChPL dla Kisqali oraz projektowanego programu lekowego RBC jest stosowany w skojarzeniu z lekiem z grupy IA. Założono, że terapia skojarzona RBC i danego leku z grupy IA przejmie udziały tego leku stosowanego w monoterapii oraz część (proporcjonalną do udziału tego leku w rynku leków IA) udziałów TMX proporcjonalnie do udziałów tego leku w scenariuszu istniejącym.

W poniższych tabelach zamieszczono przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości udziały poszczególnych substancji. (Tabela 10, Tabela 11)

Tabela 10.
Rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym

| Substancje | Scenariusz istniejący | | | Scenariusz nowy | | |
|---------------------------|-----------------------|------|------|-----------------|------|------|
| | 2019 | 2020 | 2021 | 2019 | 2020 | 2021 |
| Wariant podstawowy | | | | | | |
| RBC + IA | 0% | 0% | 0% | 24% | 39% | 58% |
| IA | 50% | 50% | 50% | 38% | 30% | 21% |
| TMX | 50% | 50% | 50% | 38% | 31% | 21% |
| Wariant D1 | | | | | | |
| RBC + IA | 0% | 0% | 0% | 24% | 39% | 58% |
| IA | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| TMX | 100% | 100% | 100% | 76% | 61% | 43% |

Tabela 11.
Rozpowszechnienie substancji w grupie IA

| Substancje | Wariant podstawowy | Wariant E1 |
|------------|--------------------|------------|
| LTR | 56% | 100% |
| ANS | 41% | 0% |
| EXE | 3% | 0% |

2.8. Zużycie zasobów

Dawkowanie ocenianej interwencji określono na podstawie badania klinicznego Monaleesa-2 [16]. W badaniu w ciągu 28-dniowego cyklu leczenia pacjenci otrzymywali przez pierwsze 21 dni 600 mg RBC raz dziennie oraz 2,5 mg LTR raz dziennie przez cały cykl. U części pacjentów w trakcie leczenia zmniejszono dawkę RBC do 400 mg, a następnie do 200 mg. Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne dawki RBC w kolejnych miesiącach przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 12)

Tabela 12.
Dawkowanie RBC

| Miesiąc | Odsetki pacjentów | | |
|--------------|-------------------|--------|--------|
| | 600 mg | 400 mg | 200 mg |
| 1 | ████ | ████ | ██ |
| 2 | ████ | ████ | ██ |
| 3 | ████ | ████ | ██ |
| 4 | ████ | ████ | ██ |
| 5 | ████ | ████ | ██ |
| 6 | ████ | ████ | ██ |
| 7 | ████ | ████ | ██ |
| 8 | ████ | ████ | ██ |
| 9 | ████ | ████ | ██ |
| 10 | ████ | ████ | ██ |
| 11 | ████ | ████ | ██ |
| 12 | ████ | ████ | ██ |
| 13 | ████ | ████ | ██ |
| 14 | ████ | ████ | ██ |
| 15 | ████ | ████ | ██ |
| 16 i kolejne | ████ | ████ | ██ |

Dawkowanie komparatorów określono na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych opracowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, zgodnie z którymi leki te stosowane są następująco:

- letrozol – 2,5 mg doustnie raz dziennie,
- anastrozol – 1 mg doustnie raz dziennie,
- eksemestan – 25 mg doustnie raz dziennie,
- tamoksyfen – 20 mg doustnie raz dziennie. [17]

Leczenie RBC + IA oraz pozostałymi uwzględnionymi w analizie interwencjami należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym

znaczeniu klinicznym. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie RBC + IA, IA oraz TMX w kolejnych miesiącach uzyskano z analizy ekonomicznej. [5]

W analizie ekonomicznej w ramieniu RBC + IA, zgodnie z protokołem badania MONALEESE-2 dla ramienia RBC + LTR, w momencie wystąpienia działań niepożądanych przerwane zostaje podanie RBC, jednak kontynuowane jest leczenie IA (do momentu wystąpienia progresji choroby). Zgodnie z tym w analizie BIA czas trwania terapii RBC w ramach programu lekowego wyznaczono na podstawie krzywej TTD (czas trwania terapii, *ang. time to treatment discontinuation*) określonej dla ramienia RBC + IA zaczerpniętej z analizy ekonomicznej. Założono, że pacjentki otrzymujące terapię IA (stosowaną w monoterapii lub w terapii skojarzonej z RBC) lub TMX leczone są za pomocą tych leków do momentu stwierdzenia progresji choroby określonego za pomocą krzywych PFS (przeżycie wolne od progresji choroby, *ang. progression-free survival*) dla RBC + IA (dla IA stosowanego w terapii skojarzonej z RBC), LTR (dla IA stosowanego w monoterapii) i TMX zaczerpniętych z analizy ekonomicznej.

Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnej linii leczenia wyznaczono na podstawie krzywych PFS i OS (przeżycie całkowite, *ang. overall survival*) określonych dla RBC + IA, LTR i TMX zaczerpniętych z analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości (wariant F) testowano wpływ danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (zgodnie z założeniami uwzględnionymi w analizie wrażliwości tej analizy). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.10 i A.1.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dowody na brak różnic w skuteczności leków z grupy IA (LTR, ANS, EXE) w ocenianym wskazaniu, dlatego w analizie przyjęto, że efektywność terapii ANS i EXE w rozważanym zakresie jest jednakowa jak efektywności terapii LTR.

2.9. Koszty

2.9.1. Koszty leków

Rybocyklib

[Redacted content]



Inhibitory aromatazy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. [7] LTR, ANS i EXE refundowane są w II linii hormonoterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi, a LTR i ANS również w I linii hormonoterapii we wczesnym raku piersi. W konsekwencji płatnik publiczny nie ponosi kosztów terapii wymienionymi lekami u pacjentek z populacji docelowej w I linii hormonoterapii. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że koszty leczenia tymi lekami ponosi jedynie pacjent. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszty IA stosowanych w populacji docelowej są rozliczane w taki sam sposób jak w II linii leczenia hormonoterapii, tj. dochodzi do współpłacenia płatnika i pacjentów (wariant G1).

Na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 wyznaczono cenę za 1 mg poszczególnych substancji z grupy IA z perspektywy płatnika oraz perspektywy płatnika i pacjentów. Podobnie na podstawie danych z komunikatów DGL [15] w okresie sierpień 2016 – lipiec 2017 oszacowano średnią cenę NFZ za 1 mg preparatów zawierających uwzględnione substancje.

W listopadzie 2016 nastąpiło znaczne obniżenie limitu finansowania dla LET, ANS i EXE. W konsekwencji przeprowadzone obliczenia dla tych leków dały niewiarygodne relacje cenowe (tj. koszty na podstawie obwieszczenia MZ okazały się niższe niż realne koszty na podstawie komunikatów DGL). W związku z tym w analizie przyjęto, że realne koszty NFZ 1 mg wyżej wymienionych substancji są równe kosztom wyznaczonym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z perspektywy płatnika.

Koszt 1 mg poszczególnych substancji (w wariacie z i bez uwzględnienia RSS) w analizie wyznaczono na podstawie limitów finansowania i cen detalicznych preparatów zawierających analizowane substancje oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od sierpnia 2016 roku do lipca 2017 roku [15] dla tych preparatów.

W poniższej tabeli zestawiono ceny za miligram substancji uwzględnionych w niniejszej analizie. (Tabela 14)

Tabela 14.
Ceny za 1 mg - IA

| Substancja | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ + pacjent | | | |
|---------------------------|-----------------|------------------|------------|------------------|---------------------------|------------------|------------|------------------|
| | bez RSS | | z RSS | | bez RSS | | z RSS | |
| | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny |
| Analiza podstawowa | | | | | | | | |
| Letrozol | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,87 zł | 65,98 zł | 0,87 zł | 65,98 zł |
| Anastrozol | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 2,38 zł | 72,54 zł | 2,38 zł | 72,54 zł |
| Eksemestan | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,00 zł | 0,11 zł | 80,58 zł | 0,11 zł | 80,58 zł |
| Wariant G1 | | | | | | | | |
| Letrozol | 0,79 zł | 60,26 zł | 0,79 zł | 60,26 zł | 0,87 zł | 65,98 zł | 0,87 zł | 65,98 zł |
| Anastrozol | 1,98 zł | 60,25 zł | 1,98 zł | 60,25 zł | 2,38 zł | 72,54 zł | 2,38 zł | 72,54 zł |
| Eksemestan | 0,08 zł | 60,26 zł | 0,08 zł | 60,26 zł | 0,11 zł | 80,58 zł | 0,11 zł | 80,58 zł |

Koszty IA stosowanych w terapii skojarzonej z RBC w ramach proponowanego programu lekowego wyznaczono zgodnie z informacjami zawartymi w piśmie NFZ otrzymanym w odpowiedzi na zapytanie o sposób rozliczenia kosztów terapii skojarzonej, w której jeden z leków stosowany jest w ramach programu lekowego, zaś drugi nie znajduje się na wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego (załącznik B do obwieszczenia MZ) a na wykazie leków dostępnych w aptece na receptę (załącznik A do tego obwieszczenia). Zgodnie z otrzymaną odpowiedzią, jeśli drugi lek nie jest podawany w trakcie pobytu pacjenta w szpitalu, jego koszty rozliczane są zgodnie z wyceną z wykazu leków dostępnych w aptece na receptę. [21] Oba leki stosowane w terapii skojarzonej RBC + IA są podawane doustnie, wobec czego założono, że ich podanie nie wymaga hospitalizacji pacjenta. W związku z tym koszty IA związane z zastosowaniem terapii RBC + IA przyjęto w analizie jako równe kosztom ponoszonym w przypadku, gdy IA podawane są w ramach monoterapii. (Tabela 14)

Tamoksyfen

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. [7] produkty lecznicze Nolvadex, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-Ebewe, Tamoxifen EGIS są refundowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę (załącznik A do obwieszczenia MZ), a produkty lecznicze Nolvadex oraz Tamoxifen EGIS są refundowane również w ramach katalogu chemioterapii

(załącznik C do tego obwieszczenia). TMX refundowany w ramach katalogu chemioterapii stosowany jest w terapii skojarzonej z chemioterapią, w związku z tym w analizie uwzględniono koszt 1 mg TMX określony zgodnie z danymi z wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (wariant bez RSS). Ponadto na podstawie danych o sprzedaży aptecznej z komunikatów DGL [15] w okresie sierpień 2016–lipiec 2017 roku oszacowano średnią realną cenę NFZ za 1 mg TMX (wariant z RSS). Koszty trzech spośród czterech refundowanych w Polsce opakowań TMX wyznaczone na podstawie komunikatów DGL z okresu od sierpnia 2016 do lipca 2017 są wyższe niż koszty zgodne z obowiązującym obwieszczeniem MZ. Dlatego w wariantcie z RSS przyjęto ich koszty na podstawie obwieszczenia MZ. Koszt z perspektywy pacjenta oszacowano w obu wariantach analizy na podstawie wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

W poniższej tabeli zestawiono koszty za 1 mg TMX uwzględnione w niniejszej analizie. (Tabela 15)

Tabela 15.
Ceny za 1 mg - TMX

| Substancja | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ + pacjent | | | |
|-------------------|-----------------|------------------|------------|------------------|---------------------------|------------------|------------|------------------|
| | bez RSS | | z RSS | | bez RSS | | z RSS | |
| | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny | Koszt 1 mg | Koszt miesięczny |
| Tamoksyfen | 0,02 zł | 14,23 zł | 0,02 zł | 14,23 zł | 0,02 zł | 14,72 zł | 0,02 zł | 14,72 zł |

Z uwagi na doustną drogę podania uwzględnionych w analizie leków stosowanych w I linii leczenia pacjentek z populacji docelowej w obliczeniach przyjęto, że koszty ich podania są zerowe.

2.9.2. Pozostałe koszty leczenia

Oszacowanie kosztów monitorowania, leczenia działań niepożądanych, kosztów po progresji choroby oraz kosztów związanych z opieką terminalną zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. [5] Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej w tym zakresie są również założeniami analizy BIA. Szczegółowy opis analizy kosztów opracowanej w rozważanym zakresie przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej [5]. W poniższych tabelach zamieszczono koszty uwzględnione w obliczeniach.

Koszty monitorowania

Koszty monitorowania terapii naliczane są w analizie zgodnie z czasem trwania terapii RBC + IA w ramach PL oraz czasem trwania hormonoterapii z zastosowaniem IA i TMX poza tym programem.

Tabela 16.
Koszty monitorowania w ramach programu lekowego

| Kategoria | Koszt miesięczny |
|--|------------------|
| Koszty monitorowania terapii w ramach programu lekowego | 229,84 zł |

| Kategoria | Koszt miesięczny |
|--|------------------|
| Koszty monitorowania hormonoterapii poza programem lekowym | 228,15 zł |

Koszty leczenia działań niepożądanych

Uwzględniając założenie, że nie ma różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii LTR, ANS i EXE, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie terapii IA, są równe kosztom leczenia działań niepożądanych związanych z terapią LTR, które oszacowano w analizie ekonomicznej.

W analizie wrażliwości zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej uwzględniono wariant, w którym testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia kosztów leczenia neutropenii (wariant H). Szczegóły dotyczące tego wariantu przedstawiono w dokumencie analizy ekonomicznej.

Koszty leczenia działań niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym miesiącu leczenia z zastosowaniem RBC + IA, IA i TMX.

Tabela 17.
Koszty leczenia działań niepożądanych

| Koszt leczenia | Koszt leczenia działań niepożądanych | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------|---------|
| | RBC + IA | IA | TMX |
| Analiza podstawowa | 327,03 zł | 93,96 zł | 9,22 zł |
| Analiza wrażliwości (wariant H1) | 343,63 zł | 94,26 zł | 9,22 zł |

Koszty po progresji choroby

W wyniku progresji choroby pacjentka otrzymuje kolejne linie leczenia. W ramach II linii chora może zostać poddana hormonoterapii lub chemioterapii, w III linii dodatkowo rozważono brak leczenia. Na całkowity koszt leczenia po progresji składają się koszty leków, koszty podania oraz koszt monitorowania leczenia. W tabelach poniżej zamieszczono miesięczne koszty leczenia w kolejnych liniach z podziałem na koszty leków i ich podania (Tabela 18) oraz koszty monitorowania leczenia po progresji (Tabela 19).

Koszty po progresji choroby naliczane są zgodnie z czasem przeżycia po progresji choroby uzyskanym w wyniku zastosowania terapii RBC + IA, IA i TMX.

Tabela 18.
Koszt leczenia po progresji choroby – koszt leków oraz podania

| Leczenie w I linii | Perspektywa NFZ | | Perspektywa NFZ + pacjent | |
|--------------------|-----------------|-------------|---------------------------|-------------|
| | z RSS | bez RSS | z RSS | bez RSS |
| RBC + IA | 1 851,33 zł | 2 014,17 zł | 1 853,40 zł | 2 016,24 zł |

| | | | | |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IA | 1 849,66 zł | 2 014,27 zł | 1 851,71 zł | 2 016,32 zł |
| TMX | 1 876,07 zł | 2 042,72 zł | 1 878,80 zł | 2 045,45 zł |

Tabela 19.
Koszt leczenia po progresji – koszt monitorowania

| Parametr | Koszt miesięczny |
|---|------------------|
| Koszt monitorowania leczenia po progresji | 196,73 zł |

Koszty związane z opieką terminalną

Koszty związane z opieką terminalną naliczane są jednorazowo, w ostatnim miesiącu życia pacjentów w analizie.

Tabela 20.
Koszt opieki terminalnej

| Nazwa | Koszt miesięczny |
|--------------------------|------------------|
| Koszt opieki terminalnej | 12 638,06 zł |

2.10. Obliczenia

W analizie założono, że pacjentki z populacji docelowej zdiagnozowane w danym roku horyzontu czasowego analizy są włączane do leczenia w sposób jednostajny (co miesiąc). Przebieg leczenia z zastosowaniem analizowanych interwencji określono na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. [5] Uwzględnione wartości określają odsetki pacjentów bez zgonu, bez progresji choroby i zgonu, a w przypadku terapii RBC + IA także kontynuujących leczenie RBC wynikające z krzywymi PFS, OS i TTD.

Pacjentki przyjmujące RBC + IA leczone są w ramach proponowanego programu lekowego do momentu wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym lub progresji. W momencie wystąpienia działań niepożądanych przestają one przyjmować RBC, jednak nadal otrzymują LTR (do momentu wystąpienia progresji choroby). W analizie w przypadku terapii RBC + IA odsetki pacjentów kontynuujących leczenie RBC w kolejnych miesiącach wyznaczono na podstawie krzywej TTD, natomiast odsetek pacjentów kontynuujących leczenie IA - na podstawie krzywej PFS.

Dla terapii z zastosowaniem IA oraz TMX odsetki pacjentów kontynuujących leczenie wyznaczono na podstawie krzywej PFS odpowiednio dla LTR i TMX.

Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnej linii w kolejnych miesiącach analizy wyznaczono na podstawie krzywych PFS i OS dla poszczególnych interwencji. W każdym cyklu

leczenia w kolejnej linii w analizie naliczany jest jeden stały koszt leczenia po progresji, wygenerowany w analizie ekonomicznej.

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne krzywe dla efektywności zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między RBC + IA a komparatorami. Rozkład kohorty, mający minimalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, to wariant, w którym przyjęto jednakową krzywą OS dla interwencji i komparatorów, jest to krzywa OS dla LTR (wariant F1). Natomiast wariantem analizy ekonomicznej, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między porównywanymi schematami terapeutycznymi, był wariant, w którym czas trwania terapii RBC w ramach proponowanego programu lekowego określono na podstawie krzywej PFS (w analizie podstawowej jest to krzywa TTD) dla tej terapii (wariant F2).

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi,
 - wariant B: odsetki oszacowane na podstawie badania ankietowego i obserwacyjnego,
- wariant C: rozpowszechnienie terapii RBC + IA w scenariuszu nowym,
- wariant D: rozpowszechnienie terapii IA i TMX w populacji docelowej,
- wariant E: rozpowszechnienie leków w grupie IA,
- wariant F: uwzględnione dane z analizy ekonomicznej,
- wariant G: koszty IA,
- wariant H: koszty leczenia działań niepożądanych.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym.

W analizie założono, że objęcie refundacją RBC nie będzie miało wpływu na wybór sposobu leczenia między hormonoterapią a chemioterapią, a jedynie wybór terapii dostępnych w ramach hormonoterapii. W związku z tym liczba pacjentek poddanych chemioterapii i koszty ich leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym będą jednakowe. W konsekwencji prezentację wyników analizy BIA ograniczono do podgrupy pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi stosowana będzie hormonoterapia.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted Title] | | | |
|------------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted Title] | | | |
|------------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.3.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki płatnika publicznego

[REDACTED]

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

[REDACTED]

| [REDACTED] | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

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

[REDACTED]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.4.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

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

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.5. Podsumowanie

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | █ | █ | █ |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | █ | █ | █ |
| [REDACTED] | █ | █ | █ |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |
| [REDACTED] | | | |

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Rybocyklib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie rybocyklibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie rybocyklibu nie generuje dodatkowych kosztów (stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania rybocyklibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka piersi. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka piersi będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Kisqali®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Kisqali® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Kisqali® w populacji kobiet po menopauzie z HR+, HER2- z zaawansowanym rakiem piersi w ramach I linii hormonoterapii.

Tabela 37.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych

| Analiza aspektów etycznych i społecznych | |
|---|---|
| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności | |
| Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach? | W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów. |
| Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej | Brak zidentyfikowanych grup |

| Analiza aspektów etycznych i społecznych | |
|--|---|
| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych | |
| Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii | Finansowanie rybocyklu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów. |
| Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych | Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla kobiet po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z HR+, HER2- oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. |
| Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia | |
| Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi | Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem. |
| Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka | Zbliżona do alternatywnych technologii |
| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych | |
| Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej | Ze względu na wyższą skuteczność niż alternatywne technologie wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej. |
| Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych | Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie. |
| Możliwość stygmatyzacji chorych | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Możliwość wywoływania lęku | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Możliwość powodowania dylematów moralnych | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii | Zbliżona do alternatywnych technologii. |
| Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii | Zbliżona do alternatywnych technologii. |

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanych w leczeniu kobiet po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji RBC w analizowanym wskazaniu będzie on finansowany w ramach nowego programu lekowego [1].

Populację docelową analizy stanowią kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (HR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 (HER2-) oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. W ramach obliczeń zawężono populację do chorych, które w I linii leczenia otrzymają hormonoterapię.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, odnalezionych badań obserwacyjnych oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 8 ekspertów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków
- koszty monitorowania
- koszty leczenia działań niepożądanych
- koszty po progresji choroby
- koszty opieki terminalnej.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Kisqali® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Kisqali® będzie finansowany w ramach nowego programu lekowego [1].

Wyniki dla obu scenariuszy analizy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania rybocyklibu (Kisqali®) ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też znacznego wydłużenia czasu trwania terapii i przeżycia u pacjentów z ocenianej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Rozpoczęcie refundacji rybocyklibu zwiększy wydatki płatnika publicznego przy jednoczesnym wzroście wyników zdrowotnych uzyskanych w ocenianej populacji chorych.

6. OGRANICZENIA

1. Oszacowanie liczebności populacji pacjentek w zaawansowanym stadium raka piersi w Polsce w kolejnych latach analizy oparto na danych z raportów KRN, danych NFZ i odnalezionych badań obserwacyjnych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także dane w zakresie odsetka pacjentów z progresją choroby do zaawansowanego raka piersi uwzględnione w analizie nie odpowiadały w sposób dokładny definicji populacji docelowej niniejszej analizy.
2. Parametry służące do oszacowania wielkości populacji docelowej i rozpowszechnienia preparatu Kisqali® w ocenianej populacji w znacznej mierze zostały określone na podstawie wyników badania ankietowego, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania.
3. Ze względu na brak aktualnych danych o rozpowszechnieniu terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi, udziały poszczególnych leków określono na podstawie danych sprzedażowych odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie.
4. Ze względu na brak wpływu na wyniki inkrementalne analizy wydatków ponoszonych na chemioterapię stosowaną w populacji docelowej (koszty nieróżnicujące) w przeprowadzonych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.
5. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej – w związku z wykorzystaniem danych zaczerpniętych z tej analizy oraz przyjęciem wspólnej metodyki w zakresie analizy kosztów rozważanych schematów leczenia - są również ograniczeniami tej analizy [5].
6. U pacjentów stosujących terapię rybocyklibem możliwe jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Decyzja podejmowana jest indywidualnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badania klinicznego dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.

7. DYSKUSJA

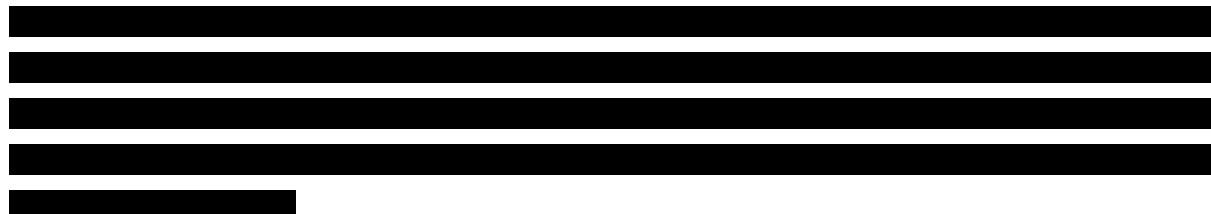
Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanych w leczeniu kobiet po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, badań obserwacyjnych oraz wyniki badania ankietowego. W celu uzyskania maksymalnie wiarygodnych wyników w pierwszej kolejności uwzględniono cechujące się najwyższą wiarygodnością dane z opublikowanych badań, natomiast jedynie w przypadku niedostępności danych dot. stosownych parametrów w opublikowanej literaturze wykorzystano wyniki z badania ankietowego. Ponadto przy szacowaniu liczby nowych przypadków raka piersi w latach 2019-2021 zastosowano maksymalnie konserwatywne podejście. Mimo, iż dołożono wszelkich starań, aby przeprowadzone oszacowania charakteryzowały się możliwie najwyższą stopniem pewności, z uwagi na ograniczenia uwzględnionych źródeł danych oraz konieczność przyjęcia szeregu założeń uzyskane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistości. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szerokie testowanie parametrów uwzględnionych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej mające na celu oszacowanie niepewności związanej z tym parametrem.

W analizie klinicznej [8] wykazano, że terapia skojarzona RBC + IA jest bardziej skuteczna w porównaniu do monoterapii LTR i TMX. W porównaniu bezpośrednim wykazano, że terapia skojarzona RBC + LTR pozwala zwiększyć odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz przyczynia się do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z monoterapią LTR (lek z grupy IA). W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano, że terapia RBC + LTR była znacznie skuteczniejsza niż monoterapia TMX, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby oraz istotnie statystycznie zwiększając prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym także całkowitej oraz częściowej. Wydatki w populacji docelowej modelowane są na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej w zakresie kosztów i efektywności terapii. Zgodnie z dowodami przedstawionymi w analizie klinicznej przyjęto, że efekty zdrowotne związane z zastosowaniem terapii skojarzonej RBC + IA i monoterapii IA są takie same jak określono w badaniach dla terapii z zastosowaniem odpowiednio RBC + LTR i LTR.

Rozpowszechnienie RBC w leczeniu populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej jego finansowania określono na podstawie wyników badania ankietowego.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla rybocyklibu w leczeniu populacji docelowej. Należy jednak mieć na uwadze, że wzrost wydatków jest nie tylko efektem wdrożenia droższego leczenia, ale też znacznego wydłużenia czasu trwania terapii i przeżycia u pacjentów z ocenianej populacji.



8. BIBLIOGRAFIA

1. Projekt programu lekowego. Leczenie raka piersi (ICD-10: C50).
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
3. Kisqali - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_pl.pdf (7.9.2017).
4. (2017) Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych dotyczące pacjentek z rakiem piersi w Polsce.
5. ██████████ Analiza ekonomiczna. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (18.8.2017).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/105/> (13.11.2017).
8. ██████████ Analiza kliniczna. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting 2017.
9. Ministerstwo Zdrowia. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_onkologia_Polska.pdf (22.9.2017).
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.8.2017).
11. Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(4):284–289.
12. Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/02/onkologiapl20150210.pdf> (22.9.2017).
13. Didkowska J, Wojciechowska U. (2013) Nowotwory piersi w Polsce i Europie - populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory Journal of Oncology* 63(2):111–118.
14. (2015) Perjeta (pertuzumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi HER2-dodatniego z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/147/AW/147_AW_OT_4351_51_Perjeta_BIA_2015.12.18.pdf (18.8.2017).
15. Ikar pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (18.8.2017).
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(18):1738–1748.
17. Jassem J, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf (18.8.2017).
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (18.8.2017).
19. Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (18.8.2017).
20. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A, Pfeiffer RM, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2010) Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer* 103(7):1097–1102.

21. (2017) Pismo NFZ. Znak: DGL.4502.184.2017.
22. PubMed. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
23. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, Durando A, Turletti A, Nisticò C, Valle E, Garrone O, Puglisi F, Montemurro F, Barni S, Ardizzoni A, i in. (2015) Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 385(9980):1863–1872.
24. Corradini S, Niyazi M, Niemoeller OM, Li M, Roeder F, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Scheithauer HR, Harbeck N, Engel J, Belka C. (2015) Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery - a comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol* 114(1):28–34.

9. SPIS ELEMENTÓW

9.1. Spis tabel

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [2]..... | 12 |
| Tabela 2. | Liczebność populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym Kisqali® w 2017 roku..... | 14 |
| Tabela 3. | Liczebność populacji docelowej w 2017 roku..... | 14 |
| Tabela 4. | Wydatki płatnika publicznego ponoszone na chemioterapię w populacji docelowej w 2017 roku..... | 15 |
| Tabela 5. | Wydatki płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej w 2017 roku..... | 16 |
| Tabela 6. | Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie..... | 19 |
| Tabela 7. | Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza podstawowa..... | 25 |
| Tabela 8. | Liczebność populacji docelowej w latach 2019-2021 – analiza wrażliwości..... | 25 |
| Tabela 9. | Rozpowszechnienie RBC w populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie..... | 26 |
| Tabela 10. | Rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym..... | 27 |
| Tabela 11. | Rozpowszechnienie substancji w grupie IA..... | 27 |
| Tabela 12. | Dawkowanie RBC..... | 28 |
| | | 30 |
| Tabela 14. | Geny za 1 mg - IA..... | 31 |
| Tabela 15. | Geny za 1 mg - TMX..... | 32 |
| Tabela 16. | Koszty monitorowania w ramach programu lekowego..... | 32 |
| Tabela 17. | Koszty leczenia działań niepożądanych..... | 33 |
| Tabela 18. | Koszt leczenia po progresji choroby – koszt leków oraz podania..... | 33 |
| Tabela 19. | Koszt leczenia po progresji – koszt monitorowania..... | 34 |
| Tabela 20. | Koszt opieki terminalnej..... | 34 |
| | | 36 |
| | | 37 |
| | | 37 |
| | | 38 |
| | | 38 |
| | | 39 |
| | | 40 |
| | | 40 |
| | | 41 |
| | | 42 |
| | | 42 |
| | | 43 |
| | | 44 |

| | | |
|------------|--|----|
| | | 44 |
| | | 45 |
| | | 45 |
| Tabela 37. | Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych | 46 |
| Tabela 38. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet | 60 |
| | | 62 |
| | | 63 |
| | | 64 |
| | | 65 |
| | | 66 |
| | | 67 |
| | | 68 |
| | | 68 |
| | | 69 |
| Tabela 48. | Strategia przeszukania bazy Medline – odsetek pacjentek, u których nastąpi progresja choroby do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów w kolejnych latach od diagnozy choroby | 72 |
| Tabela 49. | Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa | 72 |
| Tabela 50. | Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 1999–2021 – analiza podstawowa | 74 |
| Tabela 51. | Liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 1999–2014 – wariant A | 75 |
| Tabela 52. | Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2015-2021 – wariant A | 75 |
| Tabela 53. | Odsetki pacjentek w stadium uogólnionym oraz miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy w latach 2000–2010 na podstawie pracy Didkowska 2013 | 76 |
| Tabela 54. | Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym – analiza podstawowa | 77 |
| Tabela 55. | Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym – analiza wrażliwości | 77 |
| Tabela 56. | Liczba pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem piersi w latach 2019–2021 – populacja A | 78 |
| Tabela 57. | Prawdopodobieństwo progresji do stadium zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie | 80 |
| Tabela 58. | Liczba pacjentek z progresją do zaawansowanego raka piersi w latach 2017–2021 – populacja B | 80 |
| Tabela 59. | Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- - wyniki badania ankietowego | 81 |
| Tabela 60. | Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- - wartości uwzględnione w analizie | 82 |
| Tabela 61. | Udziały hormonoterapii - wartości uwzględnione w analizie | 82 |
| Tabela 62. | Odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do zastosowania RBC - wartości uwzględnione w analizie | 83 |
| Tabela 63. | Prognozowana liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa | 84 |

9.2. Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Prawdopodobieństwo progresji do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów..... | 79 |
|---|----|

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 38.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

| Wymaganie | Rozdział | Strona/Tabela |
|---|------------|---------------|
| § 2. | | |
| <i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i> | | |
| § 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera: | | |
| 1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji: | | |
| a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | Rozdz. 2.5 | str.22 |
| b. Docelowej, wskazanej we wniosku, | Rozdz. 2.5 | str. 22 |
| c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, | Rozdz. 2.5 | str. 22 |
| 2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...) | Rozdz. 3.1 | str. 36 |
| 3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; | Rozdz. 1.3 | str. 13 |
| 4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...) | Rozdz. 3.2 | str. 36 |
| 5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...) | Rozdz. 3.3 | str. 39 |
| 6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...) | Rozdz. 3.4 | str. 42 |
| 7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...) | Rozdz. A.1 | str. 62 |
| 8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...) | Rozdz. 1.6 | str. 18 |

| Wymaganie | Rozdział | Strona/Tabela |
|--|---|---------------|
| 9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, | Rozdz. 1.6 | str. 18 |
| 10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...) | Załączono | |
| § 6.2 | | |
| Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. | Rozdz. 2.4 | str. 22 |
| § 6.3 | | |
| Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. | Rozdz. A.1 | str. 62 |
| § 6.4 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | ■ |
| | 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | ■ |
| § 6.5 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. | Rozdz. 1.5 | str. 17 |
| § 6.6 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy | Nie dotyczy | |
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | | |
| 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdz. 4 | str. 46 |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | Rozdz. 4 | str. 46 |

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

| [REDACTED] | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted Header] | | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted Header] | | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- raporty Krajowego Rejestru Nowotworów,
- mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych,
- odnalezione badania epidemiologiczne,
- wyniki badania ankietowego.

Raporty Krajowego Rejestru Nowotworów

Na podstawie danych zamieszczonych w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów [10] określono liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi (kod wg klasyfikacji ICD 10: C50) w latach 1999-2014.

Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii

W ramach projektu Ministerstwa Zdrowia „Poprawa jakości zarządzania w ochronie zdrowia poprzez wsparcie procesu tworzenia regionalnych map potrzeb zdrowotnych jako narzędzia usprawniającego procesy zarządcze w systemie ochrony zdrowia – szkolenia z zakresu szacowania potrzeb zdrowotnych” udostępniono szereg narzędzi prognostycznych w zakresie chorób onkologicznych. W publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” zamieszczono wyniki analizy dotyczącej zapadalności na nowotwory złośliwe w Polsce w oparciu o dane z KRN oraz dane sprawozdawcze NFZ. [9] Z raportu zaczerpnięto: dane o liczbie pacjentów zdiagnozowanych z rakiem piersi (kody ICD-10: C50, D05) w 2012 roku, prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2016 roku oraz prognozowaną zmianę liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029

w stosunku do roku 2016. Na podstawie danych z publikacji „Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Tom I: Onkologia” (Więckowska 2015 [12]) określono odsetek pacjentek z rakiem piersi w III stadium niekwalifikujących się do radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia).

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej dokonano przeszukania bazy Medline przez PubMed. [22] Poszukiwano danych dotyczących odsetka pacjentek, u których nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów w kolejnych latach od diagnozy choroby. W poniższej tabeli przedstawiono strategię tego przeszukania. (Tabela 48)

Tabela 48.

Strategia przeszukania bazy Medline – odsetek pacjentek, u których nastąpi progresja choroby do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów w kolejnych latach od diagnozy choroby

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Wynik |
|---|---|------------|
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 7 Limits: Publication Date from 2012/01/01 | 869 |
| #4 | metastatic or metastasis or metastas* OR ""stage IV"" or secondary or advanced" | 14 737 369 |
| #3 | time OR spread OR develop* or developed Or development OR progres* or progression Or Progressed OR ""free survival"" OR recurrence OR recurred" | 7 868 808 |
| #2 | epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR ""cross sectional"" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database" | 3 826 199 |
| #1 | ((""stage I"" OR ""stage II"" OR ""stage III"" or ""stages I-III"")) and ""breast cancer"" or (""primary breast cancer"" or ""early breast cancer"" or ""local breast cancer"" OR ""regional breast cancer"") | 16 669 |
| Data przeszukania: 20 czerwca 2017 | | |

W wyniku przeszukania bazy Medline zgodnie z zamieszczoną powyżej strategią zidentyfikowanych zostało 869 pozycji, z których do następnego etapu prac zakwalifikowano 66 doniesień. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów wybrano 3 publikacje, które włączono do analizy.

Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu, w wyniku którego odnaleziono dwie publikacje, które następnie włączono do analizy. Poniżej zestawiono badania odnalezione w wyniku przeprowadzonych poszukiwań wykorzystane do określenia wartości wybranych parametrów oszacowania wielkości populacji docelowej (Tabela 49).

Tabela 49.

Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa

| Parametr | Źródło |
|--|---|
| Zaawansowany rak piersi (pacjentki nowo zdiagnozowane lub po progresji) | Didkowska 2013 [13], Nowikiewicz 2015 [11], Del Mastro 2015 [23], Corradini 2015 [24] |
| Odsetek pacjentek po menopauzie z ER+, HER2- z zaawansowanym rakiem piersi | Faupel-Badger 2010 [20] |

Badanie ankietowe

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 8 ekspertów określono odsetek pacjentek po menopauzie z ER+, HER2- rakiem piersi, udział hormonoterapii w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi, odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do leczenia RBC oraz udziały terapii RBC w populacji docelowej. [4]

A.2.2. Analiza danych

W ramach opracowanej analizy wpływu na budżet populację docelową zdefiniowano jako kobiety po menopauzie z uogólnionym rakiem piersi, lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych (ER+/PR+), z brakiem nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 oraz z brakiem wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi.

W celu skrócenia zapisu i uczynienia go bardziej przejrzystym określenie stadium zaawansowania choroby zawarte w definicji populacji docelowej jest stosowane zamiennie z określeniem zaawansowany rak piersi.

Ze względu na jednakowe koszty związane z chemioterapią w obu scenariuszach analizy (założono, że wprowadzenie refundacji RBC nie wpłynie na zmianę decyzji o wyborze między hormonoterapią a chemioterapią w leczeniu pacjentek z populacji docelowej względem stanu aktualnego), oszacowanie liczby pacjentów i wydatków ponoszonych na leczenie w ocenianej populacji zawężono do chorych, które w ramach I linii leczenia zaawansowanego raka piersi otrzymują hormonoterapię.

Zapadalność na raka piersi

Podstawowym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania nowotworów w Polsce są dane prezentowane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [10], jednak w publikacji Więckowska 2015 [12] wykazano znaczne braki sprawozdawcze tych raportów. Przeprowadzona analiza, w ramach której uzupełniono dane rejestrowe o dane sprawozdawcze NFZ, wykazała, że około 2,9 tys. pacjentów z rakiem piersi rocznie nie było rejestrowanych w KRN. [12] Kompilacja danych z wyżej wymienionych źródeł opierała się na następujących zasadach:

- z bazy KRN wyłączono pacjentów, którzy mimo pierwszego wpisu w danym roku zostali na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci zdiagnozowani w latach wcześniejszych,
- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, którzy byli przypisani tam do innego nowotworu niż w bazie KRN (zasada nadrzędności bazy KRN nad bazą NFZ),

- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, których ścieżka leczenia nie była adekwatna dla leczenia nowo zdiagnozowanego pacjenta; dane o ścieżce leczenia zastosowanej w okresie pierwszych 365 dni od daty pojawienia się w systemie obejmowały informacje o wykonanych procedurach według kodów ICD-9, wykonanych świadczeniach chemioterapii i radioterapii oraz informacje o zgonie pacjenta,
- określono stadium zaawansowania nowotworu u pacjentów, dla których nie było ono sprawozdane w bazie KRN. [9]

Wyniki przeprowadzonej analizy przedstawiono w publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” [9]. Z raportu zaczerpnięto: dane o liczbie pacjentów zdiagnozowanych z rakiem piersi (C50, D05) w 2012 roku (19 524 chorych), prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2016 roku (20 343 pacjentów) oraz prognozowaną zmianę liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do 2016 roku (około 13%). Na podstawie przytoczonych danych oszacowano liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce w latach 2013–2015 oraz 2017–2021, przyjmując dla nich trend liniowy (odpowiednio w oparciu o dane podane dla 2012 i 2016 roku oraz 2016 i 2029 rok). Z powodu braku danych dla lat wcześniejszych niż 2012, wynikającego z ograniczeń bazy NFZ, przyjęto, że w latach 1999–2011 liczba zachorowań na raka piersi była zgodna z danymi KRN.

W tabeli poniżej zamieszczono oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 1999–2021.

Tabela 50.
Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 1999–2021 – analiza podstawowa

| Dane z bazy KRN | | Dane z bazy KRN + NFZ () | |
|-----------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| Rok | Liczba zachorowań | Rok | Liczba zachorowań |
| 1999 | 10 903 | 2012 | 19 524 |
| 2000 | 11 853 | 2013 | 19 729 |
| 2001 | 12 118 | 2014 | 19 934 |
| 2002 | 12 132 | 2015 | 20 138 |
| 2003 | 11 733 | 2016 | 20 343 |
| 2004 | 12 049 | 2017 | 20 549 |
| 2005 | 13 385 | 2018 | 20 756 |
| 2006 | 13 322 | 2019 | 20 962 |
| 2007 | 14 484 | 2020 | 21 169 |
| 2008 | 14 576 | 2021 | 21 375 |
| 2009 | 15 752 | | |
| 2010 | 15 784 | | x |
| 2011 | 16 534 | | |

Wartości zapisane za pomocą kursywy zostały wyznaczone na podstawie skompilowanych danych z KRN i NFZ dla lat 2012, 2016 i 2029 przy uwzględnieniu trendu liniowego.

W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant, w którym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono bez wykorzystania danych z map potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (wariant A). Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi oparto w tym wariantcie w całości na danych zaczerpniętych w tym zakresie z bazy KRN, zgodnie z dotychczasową praktyką. W rozważanym wariantcie wykorzystano dostępne dane z KRN dotyczące lat 1999–2014. Na ich podstawie przy uwzględnieniu trendu liniowego wyznaczono prognozowaną liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 2015–2021. W poniższych tabelach przedstawiono dane wykorzystane w przytoczonym wariantcie analizy wrażliwości. (Tabela 51, Tabela 52)

Tabela 51.
Liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 1999–2014 – wariant A

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

Tabela 52.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2015–2021 – wariant A

| Rok | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Prognozowana liczba zachorowań | 18 019 | 18 477 | 18 934 | 19 391 | 19 848 | 20 305 | 20 762 |

Oba omówione powyżej źródła danych (raporty KRN i mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii) odnoszą się do liczby nowych przypadków raka piersi niezależnie od wieku, a dane z map także płci pacjentów. Natomiast populacja docelowa analizy obejmuje jedynie kobiety dorosłe. W związku z powyższym uwzględnienie danych z przytoczonych źródeł może potencjalnie prowadzić do zawyżenia wielkości populacji docelowej, co w świetle kosztów zastosowania preparatu Kisqali® względem interwencji alternatywnych jest założeniem konserwatywnym. Wpływ tego ograniczenia na wyniki analizy jest nieznaczący.

Uwzględnienie w ramach analizy podstawowej danych z bazy KRN + NFZ zamiast zastosowania dotychczasowej praktyki polegającej na uwzględnieniu jedynie danych z bazy KRN stanowi podejście konserwatywne.

Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oszacowano liczebność dwóch populacji:

- Populacja A – pacjentki zdiagnozowane w latach 2019-2021 w stadium uogólnionym raka piersi lub stadium miejscowo zaawansowanym raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania,
- Populacja B – pacjentki zdiagnozowane w niższych stadiach zaawansowania choroby, u których w latach 2019-2021 nastąpiła progresja do stadium zaawansowanego (niezależnie od momentu diagnozy).

Populacja A – pacjentki nowo zdiagnozowane z zaawansowanym rakiem piersi

W wyniku niesystematycznego przeszukania sieci Internet odnaleziono publikację Didkowska 2013 [13], w której raportowano częstości występowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi, określonych jako: „in situ”, „miejscowe”, „regionalne” oraz „przerzuty odległe”, w momencie rozpoznania choroby. Raportowane częstości określono na podstawie danych zaczerpniętych z bazy KRN dla pacjentek zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2010. Odsetek pacjentek w stadium uogólnionym w momencie diagnozy choroby w analizie przyjęto na podstawie danych dla stadium zaawansowania zdefiniowanego w publikacji jako „przerzuty odległe”. Do oszacowania liczby pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym w analizie przyjęto dane dla stadium określonego jako „regionalne”. Poniżej w tabeli zamieszczono uwzględnione dane z publikacji Didkowska 2013.

Tabela 53.
Odsetki pacjentek w stadium uogólnionym oraz miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy w latach 2000–2010 na podstawie pracy Didkowska 2013

| Stadium zaawansowania | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Uogólnione (IV) | 11% | 12% | 10% | 9% | 9% | 8% | 8% | 7% | 7% | 7% | 7% |
| Miejscowo zaawansowane (III) | 36% | 37% | 38% | 37% | 37% | 36% | 37% | 33% | 32% | 33% | 33% |

Z przytoczonej wcześniej publikacji Więckowska 2015 zaczerpnięto odsetki pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w 2012 roku w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym, odpowiednio równe 29% i 14%, które oszacowano w wyniku uzupełnienia danych z bazy KRN o dane NFZ.

Dla zachowania spójności źródeł danych wykorzystanych w przeprowadzonych oszacowaniach dane z publikacji Didkowska 2013 (oparte na danych KRN) wykorzystano w odniesieniu do lat, dla których liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi została oszacowana w oparciu o dane KRN (dodatkowo dla 1999 roku przyjęto dane o udziałach poszczególnych stopni zaawansowania choroby określone dla roku 2000, natomiast dla 2011 roku - dane dla roku 2010), zaś dla pozostałych lat - dane w tym zakresie dostępne w publikacji Więckowska 2015 (dla 2012 roku).

W pracy Więckowska 2015 przedstawiono także informacje o liczbie pacjentów leczonych chirurgicznie, otrzymujących chemioterapię lub radioterapię, z podziałem na stopnie zaawansowania nowotworu. W oparciu o nie w analizie wyznaczono odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym choroby, które nie są leczone miejscowo (chirurgia, radioterapia), na poziomie 9%. Przyjęto, że wartość przytoczonego odsetka jest stała w kolejnych latach 1999-2021.

Tabela 54.

Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym – analiza podstawowa

| Parametr | 1999–2011 | | 2012–2021 | |
|---|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | Dane | Źródło | Dane | Źródło |
| Odsetek pacjentek zdiagnozowanych z uogólnionym rakiem piersi | | | 29% | |
| Odsetek pacjentek zdiagnozowanych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi | Tabela 53 | Didkowska 2013 [13] | 14% | Więckowska 2015 [12] |
| Odsetek pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania | 9% | Więckowska 2015 [12] | 9% | Więckowska 2015 [12] |

W wariancie A1 analizy wrażliwości przyjęto (dla zachowania spójności uwzględnionych źródeł danych), że rozkład zachorowań na raka piersi między poszczególne stadia zaawansowania będzie w latach 2012–2021 taki sam jak w roku 2010 zgodnie z danymi raportowanymi w publikacji Didkowska 2013 [13]. Do określenia odsetka pacjentek, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, wykorzystano dane z analizy wpływu na system zdrowia przedłożonego wraz z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Perjeta® [14]. Powołując się na wyniki badania ankietowego wśród polskich ekspertów, podano tam, że odsetek chorych poddanych operacji w stadium IIIB-IIIC wynosi 70%. W związku z tym w analizie wrażliwości (wariant A) przyjęto, że 30% pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym nie będzie leczonych miejscowo, najpewniej znacznie zwyżając w ten sposób wartość tego parametru w analizie.

Tabela 55.

Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym – analiza wrażliwości

| Parametr | 1999–2021 | |
|---|-----------|---------------------------------|
| | Dane | Źródło |
| Odsetek pacjentek zdiagnozowanych z uogólnionym rakiem piersi | | |
| Odsetek pacjentek zdiagnozowanych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi | Tabela 53 | Didkowska 2013 [13] |
| Odsetek pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania | 30% | BIA dla preparatu Perjeta® [14] |

Oszacowanie liczby pacjentek nowo zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem piersi w latach 2019-2021 zamieszczono w poniższej tabeli. (Tabela 56)

Tabela 56.
Liczba pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem piersi w latach 2019–2021 – populacja A

| Parametr | 2019 | 2020 | 2021 |
|--|--------------|--------------|--------------|
| Analiza podstawowa | | | |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium uogólnionym | 2 974 | 3 002 | 3 030 |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium miejscowo zaawansowanym, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania | 540 | 545 | 550 |
| Łącznie | 3 514 | 3 547 | 3 580 |
| Wariant A1 | | | |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium uogólnionym | 1 389 | 1 421 | 1 453 |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium miejscowo zaawansowanym, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania | 1 965 | 2 010 | 2 055 |
| Łącznie | 3 354 | 3 432 | 3 509 |

Populacja B – pacjentki, u których nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby

W celu oszacowania całkowitej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy konieczne było określenie liczby pacjentek, u których w kolejnych latach analizy nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby niezależnie od momentu diagnozy. Wykorzystano w tym celu dane z publikacji: Nowikiewicz 2015 [11], Del Mastro 2015 [23] oraz Corradini 2015 [24] odnalezionych w wyniku przeszukania bazy Medline.

W publikacji Nowikiewicz 2015 opisano wyniki badania obejmującego nowo zdiagnozowane pacjentki, które rozpoczęły leczenie w Centrum Onkologicznym w Bydgoszczy w 2006 roku. Celem badania było obliczenie 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia i 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby. Wyniki badania przedstawiono w formie krzywych Kaplana-Meiera.

Populacją badaną w publikacji Del Mastro 2015 były kobiety we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi leczone w 81 włoskich ośrodkach w latach 2003–2006. Pacjentki otrzymywały chemioterapię w ramach leczenia adjuwantowego.

W publikacji Corradini 2015 badaniem objęto 30 811 pacjentek zdiagnozowanych w latach 1998–2012. Dane pochodzą z rejestru nowotworów w Monachium. U wszystkich pacjentek wykonano operacje w ramach leczenia oszczędzającego, następnie otrzymywały terapię adjuwantową, część z nich również radioterapię.

W odnalezionych publikacjach dane na temat przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego przedstawiono przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera. Za pomocą programu CurveSnap sczytano krzywe przedstawione w publikacjach. Krzywe PFS i OS raportowane w badaniu Nowikiewicz 2015 przedstawiono z rozróżnieniem na stadia zaawansowania choroby (I-IV). W celu

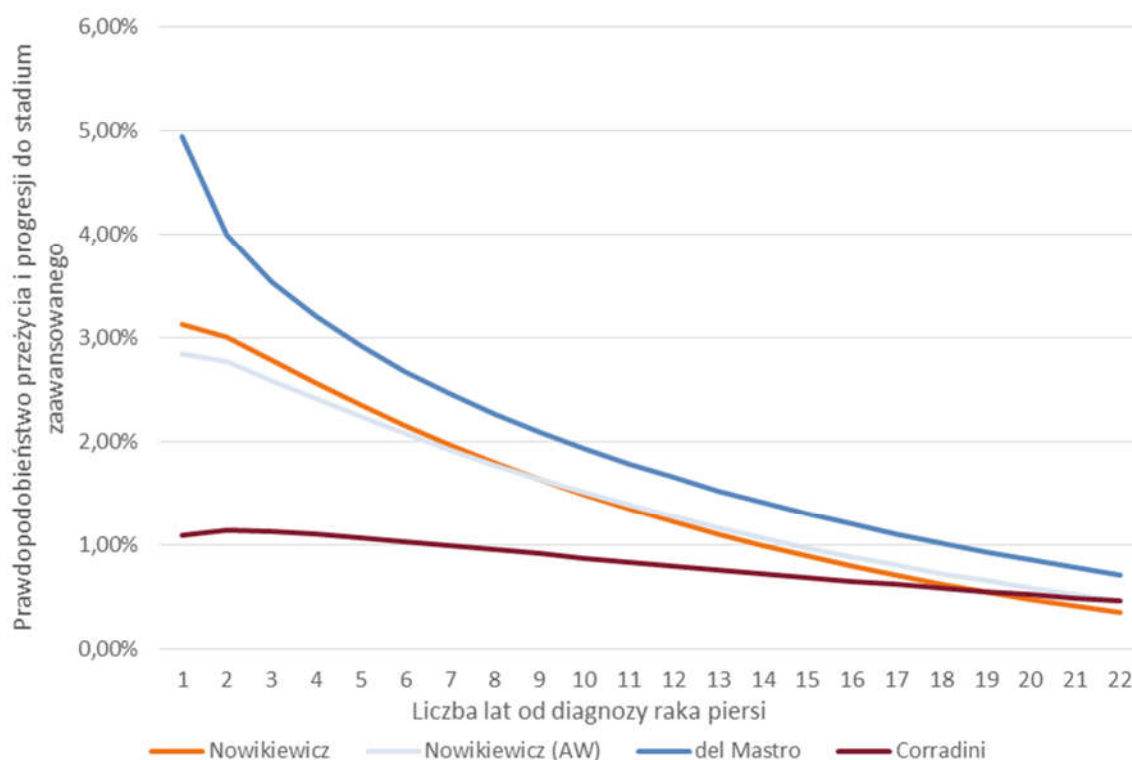
wyznaczenia odsetka pacjentów z progresją do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby krzywe dla stadiów I-III odpowiednio uśredniono z wagami odpowiadającymi liczbom pacjentek przypisanych do tych stadiów w badaniu z uwzględnieniem odsetka pacjentek w stadium III (miejscowo zaawansowanym), u których nie można zastosować leczenia miejscowego (odpowiednio 9% i 30% w analizie podstawowej i analizie wrażliwości – wariant A1, patrz Tabela 53 i Tabela 54). W kolejnym kroku do tak uśrednionych krzywych PFS i OS metodą regresji liniowej dopasowano krzywe Weibulla.

Podobnie postąpiono z danymi z pozostałych publikacji. W przypadku pracy Corradini 2015 uwzględniono zsumowane dane dla przeżycia wolnego od nawrotów miejscowych i odległych oraz dane dotyczące OS, natomiast w przypadku pracy Del Mastro 2015 – dane dotyczące przeżycia wolnego od choroby i OS, które odpowiednio uśredniono dla rozważanych w tych pracach podgrup z wagami odpowiadającymi ich liczebnościom. W kolejnym kroku do krzywych metodą regresji liniowej dopasowano krzywe Weibulla.

Następnie na podstawie każdego z otrzymanych w opisany sposób zestawów krzywych Weibulla określających czas do progresji choroby (lub zdarzenia utożsamionego z tym stanem) i czas do zgonu pacjenta z poszczególnych badań wyznaczono odsetki pacjentów, którzy w kolejnych latach od diagnozy choroby nadal żyją i u których wystąpiła w tym roku progresja choroby.

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy. (Rysunek 1)

Rysunek 1.
Prawdopodobieństwo progresji do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów



Ze względu na dostępność polskich danych w rozważanym zakresie zdecydowano uwzględnić w analizie dane otrzymane na podstawie publikacji Nowikiewicz 2015. Wydaje się, że dane z tego badania odzwierciedlają w sposób najbardziej zbliżony polską praktykę leczenia pacjentek z ocenianej populacji. Jednocześnie uwzględnione dane nie są w istotny sposób rozbieżne z wynikami badań zagranicznych.

W poniższej tabeli (Tabela 57) przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do stadium zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (wariant A1).

Tabela 57.
Prawdopodobieństwo progresji do stadium zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie

| Czas od diagnozy [lata] | Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi | | Czas od diagnozy [lata] | Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi | |
|-------------------------|---|------------|-------------------------|---|------------|
| | Analiza podstawowa | Wariant A1 | | Analiza podstawowa | Wariant A1 |
| 1 | 3,13% | 2,85% | 12 | 1,22% | 1,27% |
| 2 | 3,01% | 2,77% | 13 | 1,10% | 1,16% |
| 3 | 2,78% | 2,59% | 14 | 0,99% | 1,06% |
| 4 | 2,56% | 2,41% | 15 | 0,89% | 0,97% |
| 5 | 2,35% | 2,24% | 16 | 0,79% | 0,88% |
| 6 | 2,15% | 2,07% | 17 | 0,71% | 0,80% |
| 7 | 1,97% | 1,92% | 18 | 0,62% | 0,73% |
| 8 | 1,80% | 1,77% | 19 | 0,55% | 0,65% |
| 9 | 1,64% | 1,63% | 20 | 0,48% | 0,59% |
| 10 | 1,49% | 1,50% | 21 | 0,41% | 0,52% |
| 11 | 1,35% | 1,38% | 22 | 0,35% | 0,46% |

Oszacowanie liczby pacjentek (zdiagnozowanych po 1999 roku), u których nastąpi progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Liczba pacjentek z progresją do zaawansowanego raka piersi w latach 2017–2021 – populacja B

| Rok | 2019 | 2020 | 2021 |
|--|--------------------|-------|-------|
| Liczba pacjentek z progresją do zaawansowanego raka piersi | Analiza podstawowa | | |
| | 4 728 | 4 879 | 5 019 |
| | Wariant A1 | | |
| | 4 191 | 4 359 | 4 523 |

Stan pomenopauzalny, HR+, HER2-

Zgodnie z definicją populacji docelowej zastosowanie RBC zostało zawężone do pacjentek po menopauzie z rakiem piersi HR+ i HER2-. W celu określenia odsetka tych pacjentek w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi skorzystano z wyników badania ankietowego oraz danych z badania obserwacyjnego.

W ramach przeprowadzonego badania ankietowego wśród 8 polskich ekspertów uzyskano odpowiedzi m.in. na następujące pytania dotyczące pacjentek z rakiem piersi:

- Jaki odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowanym jest po menopauzie?
- Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ma udokumentowaną obecność receptorów estrogenowych (ER+)?
- U jakiego odsetka pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ER+ stwierdza się brak nadekspresji receptorów HER2 (HER2-)?

Dodatkowo odnaleziono pracę Faupel-Bodger 2010, w której opisano wyniki badania próbek surowicy pobranych od chorych na raka piersi zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2003. Z badania zostały wykluczone chore, które otrzymały leczenie z powodu raka piersi przed momentem pobrania próbki. W pracy nie podano też stadium zaawansowania choroby u pacjentek, których próbki surowicy objęte były badaniem. W związku z tym dane z badania uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, natomiast oszacowania w analizie podstawowej oparto na wynikach badania ankietowego.

Pytania w badaniu ankietowym dotyczyły ER+, a nie jak zawarto w zapisach proponowanego programu lekowego, HR+. Jednocześnie dane z badania rejestracyjnego dla RBC (MONALEESE-2 [16]), jak również z pracy Faupel-Bodger 2010 [20], wskazują, że odsetek pacjentek z rakiem piersi PR+ bez jednoczesnego statusu ER+ jest znikoma. W związku z tym uznano, że przytoczona rozbieżność w doborze danych w analizie nie będzie miała wpływu na jej wyniki.

W analizie podstawowej przyjęto, że średni odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi jest równy iloczynowi średnich wartości podanych w odpowiedzi na przytoczone wyżej pytania. W analizie wrażliwości rozważono warianty, w których rozważany parametr określono jako iloczyn odpowiednio minimalnych (B1) lub maksymalnych (B2) wartości podanych w odpowiedzi na przytoczone pytania oraz odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- określony w badaniu Faupel-Bodger 2010 na 51% (wariant B3).

Tabela 59.
Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- - wyniki badania ankietowego

| Pytanie | Wartość średnia | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|
| Jaki odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium zaawansowanym jest po menopauzie? | ■ | ■ | ■ |
| Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ma | ■ | ■ | ■ |

| Pytanie | Wartość średnia | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|
| udokumentowaną obecność receptorów estrogenowych (ER+)? | | | |
| U jakiego odsetka pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ER+ stwierdza się brak nadekspresji receptorów HER2 (HER2-)? | ■ | ■ | ■ |

Tabela 60.
Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- - wartości uwzględnione w analizie

| Pytanie | Wartość średnia (analiza podstawowa) | Wartość minimalna (wariant B1) | Wartość maksymalna (wariant B2) | Wartość z badania Faupel-Bodger 2010 (wariant B3) |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2 | ■ | ■ | ■ | 51% |

Udziały hormonoterapii

Obecnie w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi w ocenianej populacji stosowana jest hormonoterapia lub chemioterapia. Założono, że objęcie refundacją RBC nie będzie miało wpływu na wybór sposobu leczenia między hormonoterapią a chemioterapią, a jedynie wybór terapii dostępnych w ramach hormonoterapii, dlatego liczba pacjentek poddanych chemioterapii w scenariuszu istniejącym oraz nowym będzie jednakowa. Koszty związane z leczeniem pacjentek, które zostaną poddane chemioterapii, będą jednakowe w obu analizowanych scenariuszach, a zatem stanowią koszt nieróżnicujący wyniki analizy. W związku z tym w dalszych oszacowaniach ograniczono się do liczby pacjentów i wydatków płatnika ponoszonych na leczenie w podgrupie pacjentek z populacji docelowej, u których w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zastosowana zostanie hormonoterapia.

W związku z powyższym w kolejnym kroku oszacowania liczebności populacji docelowej określono odsetek pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ER+, HER2-, u których w I linii leczenia stosowana jest hormonoterapia. Daną tę określono na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego na ■ (średnia z wszystkich uzyskanych w tym zakresie odpowiedzi). W analizie wrażliwości rozważono warianty minimalny (B1) i maksymalny (B2), w których uwzględniono odpowiednio minimalne i maksymalne udziały hormonoterapii w ocenianej populacji podane w wynikach badania ankietowego, równe odpowiednio ■

Tabela 61.
Udziały hormonoterapii - wartości uwzględnione w analizie

| Pytanie | Wariant podstawowy | Wariant minimalny (wariant B2) | Wariant maksymalny (wariant B1) |
|------------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Udziały hormonoterapii | ■ | ■ | ■ |

Kwalifikacja do leczenia

Na ostatnim etapie obliczeń określono, jaki odsetek pacjentek ma przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów CDK4/6. Szczegółowe kryteria uniemożliwiające włączenie do programu zamieszczono w projekcie programu lekowego [1] (patrz rozdz. 2.5). Na podstawie danych z przeprowadzonego badania ankietowego określono wartość tego parametru na [REDACTED] (średnia z wszystkich uzyskanych odpowiedzi). W analizie wrażliwości rozważono wariant minimalny (B1) i maksymalny (B2) liczebności populacji docelowej, w których uwzględniono odpowiednio maksymalne i minimalne wartości tego parametru podane w ramach badania ankietowego, równe odpowiednio [REDACTED]

Tabela 62.
Odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do zastosowania RBC - wartości uwzględnione w analizie

| Pytanie | Wariant podstawowy | Wariant minimalny (wariant B2) | Wariant maksymalny (wariant B1) |
|--|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do zastosowania RBC | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

A.2.3. Synteza danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej dla terapii RBC + IA skompilowano dane przedstawione w poprzednim rozdziale (rozdz. A.2.2). Kolejno oszacowano:

- liczbę nowych przypadków raka piersi w latach 1999-2021,
- liczbę pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z populacji uwzględnionej w poprzednim kroku, w tym:
 - liczbę pacjentek nowo zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem piersi w latach 2019-2021,
 - liczbę pacjentek, u których nastąpiła progresja do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów choroby w latach 2019-2021,
- liczbę pacjentek w okresie pomenopauzalnym, z HR+ i HER2- z populacji uwzględnionej w poprzednim kroku,
- liczbę pacjentek kierowanych na hormonoterapię z populacji uwzględnionej w poprzednim kroku,
- liczbę pacjentek niemających przeciwwskazań do zastosowania terapii RBC + IA z populacji uwzględnionej w poprzednim kroku.

W poniższej tabeli przedstawiono kolejnej kroki oszacowania liczebności populacji docelowej wraz z uwzględnionymi wartościami wykorzystanych parametrów. (Tabela 63)

Tabela 63.
Prognozowana liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

| Populacja | Wartość | Źródło | Prognoza | | |
|---|---------|--|----------|--------|--------|
| | | | 2019 | 2020 | 2021 |
| Liczba nowych przypadków raka piersi | - | mapy onkologiczne [9], KRN [10] | 20 940 | 21 139 | 21 338 |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium uogólnionym raka piersi | - | Więckowska 2015 [12], Didkowska 2013 [13] | 2 974 | 3 002 | 3 030 |
| Liczba pacjentek zdiagnozowanych w stadium miejscowo zaawansowanym (leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania) | - | Więckowska 2015 [12], Didkowska 2013 [13] | 540 | 545 | 550 |
| Liczba pacjentek po progresji do zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów | - | Więckowska 2015 [12], Nowikiewicz 2015 [11] | 4 728 | 4 879 | 5 019 |
| Liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi | - | Suma trzech powyższych oszacowań | 8 242 | 8 426 | 8 599 |
| Liczba pacjentek po menopauzie z HR+, HER2- | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |
| Liczba pacjentek poddanych hormonoterapii | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |
| Liczba pacjentek bez przeciwwskazań do stosowania terapii RBC + IA | ■ | Badanie ankietowe | ■ | ■ | ■ |

W ramach opracowanej analizy wyznaczono również zakresy zmienności dla wybranych zmiennych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej. Szczegółowe podsumowanie założeń przyjętych w tym zakresie przedstawiono w rozdz. A.1.