

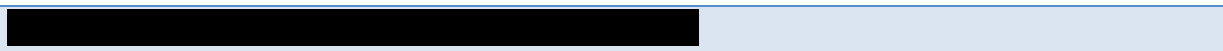
Kadcyla[®] *(trastuzumab emtanzyna)*

*w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo
zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi,
poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem*

Analiza wpływu na budżet

Wersja 1.0

Kraków 2018



Spis treści

Streszczenie	5
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	10
Wykaz skrótów	12
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	14
1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	15
1.1.1. Cel.....	15
1.1.2. Metodyka.....	15
1.1.3. Porównywane scenariusze	16
1.1.4. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych i kwalifikacja do grup limitowych.....	17
1.1.5. Perspektywa analizy	20
1.1.6. Horyzont czasowy.....	20
1.1.7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	21
1.1.7.1. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej	21
1.1.7.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o rzeczywiste zużycie lapatynibu	27
1.1.7.3. Udziały terapii w scenariuszach: istniejącym i nowym.....	35
1.1.7.4. Przepływ pacjentów w modelu	39
1.1.7.5. Struktura leczenia w scenariuszach: istniejącym i nowym.....	42
1.1.8. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Kadcyla®	46
1.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	46
1.1.10. Koszty terapii	47
1.1.10.1. Koszty leków	47
1.1.10.2. Koszt podania leków.....	55
1.1.10.3. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia	58
1.1.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia	59
1.1.10.5. Koszty cyklu leczenia – zestawienie zbiorcze	64
1.1.11. Podsumowanie danych wejściowych modelu.....	64
1.1.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	67
1.1.13. Wyniki analizy wpływu na budżet	68

1.1.13.1.	Wariant podstawowy	68
1.1.13.2.	Analiza wrażliwości.....	75
1.1.14.	Dyskusja i ograniczenia.....	84
1.2.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	88
1.3.	Aspekty etyczne i społeczne	88
1.4.	Wnioski końcowe	90
2.	Piśmiennictwo	92
3.	Załączniki	96
3.1.	Wyniki: populacja EMILIA – pacjenci nieleczeni Lap	97
3.1.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	97
3.1.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	100
3.2.	Wyniki: populacja TH3RESA – pacjenci z progresją na Lap	103
3.2.1.	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	103
3.2.2.	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	106
3.3.	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi (MZ 26/02/2018, DGL 05/02/2018).....	109
3.4.	Liczba dni podania CTH w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych.....	115
3.5.	Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyla®	116
3.6.	Czas do zakończenia leczenia	117
3.7.	Oszacowanie odsetka wczesnych (<6 mies.) wznów po leczeniu adiuwantowym z zastosowaniem trastuzumabu	120
3.8.	Analiza pierwszych rozsiewów u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (dane z COI Warszawa).....	121
3.9.	Udział terapii T-DM1 w rynkach europejskich	122
3.10.	Struktura leczenia – wyniki szczegółowe	123
3.10.1.	Scenariusz istniejący.....	123
3.10.2.	Scenariusz nowy: wariant podstawowy	125
3.10.3.	Scenariusz nowy: wariant minimalny.....	127
3.10.4.	Scenariusz nowy: wariant maksymalny.....	129
3.11.	Projekt programu lekowego „leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50)” z zastosowaniem produktu Kadcyla	131
3.12.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	134
3.13.	Spis tabel	135
3.14.	Spis wykresów	140

Streszczenie

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Celem analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem (w połączeniu lub oddzielnie):

- z udokumentowanym niepowodzeniem leczenia trastuzumabem z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi albo
- z udokumentowaną progresją w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adiuwantowego trastuzumabem,

w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Kadcyla® 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001044);
- Kadcyla® 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (EAN 5902768001051).

Trastuzumab emtanzyna (T-DM1) jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego o uznanej skuteczności - trastuzumabu z chemioterapeutycznym o silnym działaniu cytotoksycznym - DM1 (z ang. *antibody-drug conjugate*, ADC). Takie połączenie umożliwia selektywne dostarczanie składnika cytotoksycznego leku bezpośrednio do komórek nowotworowych, pozwalając zminimalizować systemo-

wą toksyczność leczenia, przy zachowaniu wysokiej skuteczności.

Metodyka

W analizie oszacowano wpływ refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym oraz nowym, w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanego uruchomienia programu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej i zakontraktowania programu, jako realistyczną datę wprowadzenia programu przyjęto 1 września 2018 roku. Na podstawie prognozowanego wzrostu udziałów terapii T-DM1 oraz prognozy wydatków inkrementalnych w latach 4 i 5 można wnioskować, że w horyzoncie 4-letnim zostanie osiągnięty stan równowagi na rynku, w związku z czym przyjęty horyzont należy uznać za zgodny z wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ 02/04/2012.

Mając na uwadze pełne finansowanie świadczeń z zakresu programów lekowych oraz chemioterapii z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla wykonano dwutorowo: w oparciu o epidemiologię raka piersi oraz liczbę leczonych trastuzumabem w Polsce (oszacowanie epidemiologiczne) oraz w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatynibu w Polsce, co jest podejściem uzasadnionym ze względu na bardzo zbliżone wskazania do stosowania ww. leków w ramach obowiązującego (lapatynib) i wnioskowanego (T-DM1) programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w podziale na dwie możliwe populacje chorych kwalifikujących się do podania T-DM1:

- Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *EMILIA*)
- Pacjenci z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem *TH3RESA*)

Wyodrębnienie w analizie wpływu na budżet subpopulacji ze względu na status wcześniejszego leczenia lapatynibem jest uzasadnione m.in. różnym czasem leczenia, charakterystyką wyjściową pacjentów oraz różnymi technologiami opcjonalnymi dla T-DM1 w ww. podgrupach.

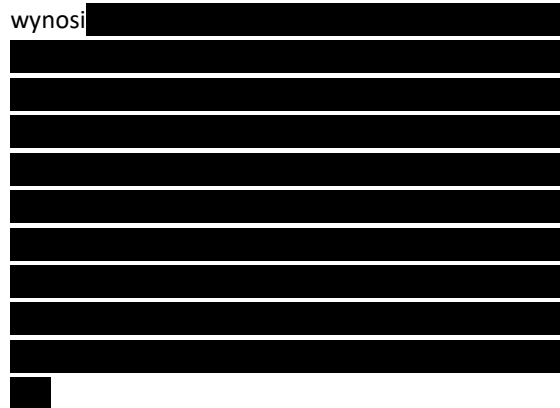
Analizę wykonano w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz wariantach analizy wrażliwości (skonstruowanych m.in. w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych objętych wnioskowanym programem), spośród których określono warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Prognozę przyszłych udziałów trastuzumabu emtanzyny w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kadcyla® ze środków publicznych określono poprzez ekstrapolację udziałów produktu Kadcyla® w 11 krajach europejskich, w oparciu o dane rynkowe otrzymane od Wnioskodawcy.

W modelowaniu wpływu na budżet dążono do odzwierciedlenia realistycznego przepływu pacjentów w czasie, uwzględniając tempo włączania pacjentów do leczenia w skali roku oraz różnice w długości leczenia między pacjentami. Uwzględnienie w modelu BIA rozkładu czasu leczenia – zamiast założenia stałej długości terapii u każdego chorego umożliwiło bardziej realistyczną prognozę wydatków płatnika na T-DM1, zwłaszcza w wariantcie z uwzględnieniem RSS, w którym cena produktu Kadcyla® jest uzależniona od liczby cykli podanych pacjentowi. Czas trwania leczenia T-DM1, Lap+Kap i CTH modelowano analogicznie jak w równoległe przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Kadcyla®, w oparciu o krzywe czasu do zakończenia leczenia (*TOT – time to off treatment*) dopasowane do empirycznych danych z badań *EMILIA* (pacjenci nie leczeni uprzednio Lap) i *TH3RESA* (pacjenci z progresją po leczeniu Lap).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, ponoszone przez płatnika publicznego w okresie stosowania uwzględnionych interwencji: koszty leków (T-DM1; Lap+Kap, CTH), koszty poda-

nia / przepisania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia.

Proponowana przez Wnioskodawcę oficjalna cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia produktu Kadcyla® w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi



Koszty leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii obliczono na podstawie cen efektywnych leków, zaczerpniętych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia do października 2017 r. (*DGL 05/02/2018*).

Dane dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem porównywanymi interwencjami (planowane dawkowanie leków, czas trwania leczenia, częstości działań niepożądanych) zaczerpnięto z badań *EMILIA* i *TH3RESA*. Schematy CTH stosowane w 3. i dalszych liniach leczenia mBC określono w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” (*PTOK 2014*).

Średni koszt związany z podaniem i/lub przepisaniem leków (T-DM1, Lap+Kap, CTH) obliczono na podstawie wyceny świadczeń z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (T-DM1, Lap+Kap) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia” (CTH), zakładając hospitalizację jednodniową w celu podania T-DM1 i CTH oraz świadczenie ambulatoryjne lub hospitalizację jednodniową związaną z podaniem/wydaniem Lap+Kap (*NFZ 125/2017, NFZ 54/2017*).

Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie (T-DM1, Lap+Kap) przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w obecnie realizowanym programie leczenia zaawansowanego raka piersi z udziałem trastuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną (NFZ 125/2017). Koszt monitorowania podczas CTH określono w oparciu o wycenę świadczenia „okresowej oceny skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (NFZ 54/2017).

Koszty działań niepożądanych obliczono na podstawie częstości działań niepożądanych stopnia co najmniej 3., w przypadku których zaobserwowano istotne statystycznie różnice w badaniu EMILIA (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap) lub TH3RESA (porównanie T-DM1 vs CTH), oraz kosztów jednostkowych epizodów, zaczerpnięte z literatury lub określone poprzez przyporządkowanie do odpowiednich grup zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) wyznaczonych w oparciu o system JGP.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOT-MiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

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

Wyniki

Oszacowanie populacji

Szacowana roczna liczebność populacji chorych kwalifikujących się do zastosowania ukierunkowanej molekularnie terapii anty-HER2 z udziałem produktu Kadcyla®, wynosi kolejno **481, 491, 501 i 511** chorych w pierwszych czterech latach programu (IX.2018-VIII.2022 r.), z czego 65% stanowią chorzy nie leczeni uprzednio lapatynibem (gł.

2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC).

Uwzględniając założenia dotyczące docelowego udziału T-DM1 oraz stopniowego tempa przejmowania rynku w rozważanym horyzoncie, prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem produktu Kadcyla® wynosi **162** (Rok 1), **222** (Rok 2), **251** (Rok 3) i **272** (Rok 4) w wariancie podstawowym.

Biorąc pod uwagę, że część leczonych kontynuuje terapię przez okres powyżej 12 miesięcy, a chorzy są włączani do terapii przez cały okres roku kalendarzowego, całkowita populacja leczonych w danym roku obejmuje zarówno pacjentów nowo włączanych w tym roku oraz chorych kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich. Średnioroczna liczba terapii T-DM1 (tj. liczba pełnych pacjento-lat leczenia), z uwzględnieniem zarówno pacjentów nowych jak i kontynuujących leczenie, wynosi odpowiednio 61 (Rok 1), 139 (Rok 2), 189 (Rok 3) i 221 (Rok 4) w wariancie podstawowym.

Analiza z uwzględnieniem RSS

W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet, **prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego** w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wynoszą odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym bez uwzględnienia RSS, prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wynoszą odpowiednio **18,4 mln zł, 40,6 mln zł, 56,0 mln zł oraz 70,0 mln zł** w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy podkreślić, że wariant bez RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nieodłączną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu Kadcyla®.

Wnioski końcowe

Wnioskowany program adresowany jest do ściśle określonej grupy chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentki o niekorzystnym rokowaniu, ze względu na podtyp, jak i stadium zaawansowania nowotworu, a aktualnie refundowana terapia nie jest skuteczna w wydłużaniu ich życia. W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (MZ 26/02/2018). Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnalizacyjnego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Kadcyla® w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści - w tym wydłużenia przeżycia - przy niższej toksyczności, co potwierdziło wyniki wcześniejszej oceny rejestracyjnej EMA oraz zagranicznych agencji HTA, takich jak HAS, CADTH i SMC. W odniesieniu do ekonomicznej oceny wnioskowanej terapii istotny jest też fakt (podnoszony m.in. przez ekspertów SMC), że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotyczącym w dużej części kobiet

młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia umożliwia tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co przekłada się na obniżony koszt choroby dla społeczeństwa.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano, że pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyla® spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED]

[REDACTED]. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem jednostkowym leku oraz dłuższym czasem leczenia (wynikającym z wyższej skuteczności T-DM1) w stosunku do opcjonalnych schematów leczenia (Lap+Kap i CTH). W kontekście prawdopodobnych wydatków należy podkreślić, że finansowanie trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z zaawansowanym HER2 dodatnim rakiem piersi będzie oznaczało wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie wnioskowanego programu wpłynie na wydłużenie przeżycia zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Przeciwnie – w odniesieniu do aspektów społecznych wnioskowanej terapii warto podkreślić, za ekspertami agencji SMC, że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotykającym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia (względem obecnie refundowanej terapii) umożliwia tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co jest istotną, dodatnią wartością dla społeczeństwa i przekłada się na obniżenie kosztów choroby z perspektywy społecznej, prowadząc do korzyści i oszczędności, których nie obejmuje analiza wpływu na budżet

przeprowadzona z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	-
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.1.8.
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 1.1.7.
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 1.1.9.
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.7.5.
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.1.11.
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.13.1.
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 1.1.13.1.
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 1.1.13.1.
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 1.1.13.2.
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Tabela 48
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 1.1.2. - Rozdział 1.1.10.
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	dostarczony arkusz elektroniczny w programie Microsoft Excel
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 1.1.6.
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 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.	Nie dotyczy
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących	-

wariantach:

1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.1.13.1.1. , Rozdział 3.1.1. , Rozdział 3.2.1.
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.1.13.1.2. , Rozdział 3.1.2. , Rozdział 3.2.2.
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 1.1.4.
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

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>Advanced Breast Cancer</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BC	Rak piersi (z ang. <i>breast cancer</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CTH	Chemioterapia
DC	Schemat skojarzony: docetaksel + kapecytabina
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (z ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DXL	Docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FU	5-fluorouracyl
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HER-2	Ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
ISH	Badanie ekspresji receptora HER2 metodą <i>in situ</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Kap	Kapecytabina
KG	Schemat skojarzony: karboplatyna + gemcytabina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LABC	Miejscowo zalansowany rak piersi (z ang. <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>)
Lap	Lapatynib
Lap+Kap	Schemat leczenia skojarzonego lapatynibem i kapecytabiną
MBC	Uogólniony (przerzutowy) rak piersi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PG	Schemat skojarzony: paklitaksel + gemcytabina
PPL	Projekt programu lekowego

PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PXL	Paklitaxel
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
TOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>time-to-off treatment</i>)
TPC	Chemioterapia z wyboru lekarza
TRAS	Trastuzumab
VRB	Winorelbina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1. Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Kadcyla® 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji;
- Kadcyla® 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1.1.2. Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności zdefiniowanej populacji docelowej dla trastuzumabu emtanzyny w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji T-DM1 w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- określenie przepływu pacjentów w programie, z uwzględnieniem tempa włączania chorych do terapii oraz rozkładu czasu trwania leczenia;
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego.

Liczebności chorych oraz wydatki płatnika przedstawiano w dokumencie w wartościach zaokrąglonych (do liczb całkowitych), natomiast w celu zwiększenia precyzji oszacowań, obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym wykonano bez zaokrągleń.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla wykonano dwutorowo:

- w oparciu o epidemiologię raka piersi oraz liczbę leczonych trastuzumabem w Polsce (oszacowanie epidemiologiczne),
- w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatynibu w Polsce, co jest podejściem uzasadnionym ze względu na bardzo zbliżone wskazania do stosowania ww. leków w ramach obowiązującego (lapatynib) i wnioskowanego (T-DM1) programu lekowego.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 1.1.13.2.). Model wpływu na budżet w wersji elektronicznej przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

1.1.3. Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący obrazuje stan, w którym produkt leczniczy Kadcyla® nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, a chorzy z populacji docelowej otrzymują schematy leczenia obecnie refundowane w ramach programu lekowego (lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną) lub katalogu chemioterapii (monoterapia lub skojarzenie CTH z wyboru lekarza). W scenariuszu istniejącym zidentyfikowano schematy obecnie stosowane u chorych na HER2-dodatniego, uogólnionego lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka piersi, leczonych uprzednio taksanami i trastuzumabem, spełniających kryteria określające populację docelową programu:

- Chorzy na HER2-dodatniego raka piersi, nie leczeni uprzednio lapatynibem, u których wystąpiła udokumentowana wznowa w trakcie, lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu terapii uzupełniającej (adiuwantowej) trastuzumabem, bądź też progresja choroby po leczeniu trastuzumabem z powodu zaawansowanego raka piersi oraz spełniający inne kryteria włączenia do programu leczenia raka piersi (zgodnie z załącznikiem B.9. do *MZ 26/02/2018*), otrzymują leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną (Lap+Kap),
- chorzy z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem otrzymują chemioterapię (monoterapia lub skojarzenie) z wyboru lekarza.

W obliczeniach liczebności populacji nie uwzględniano zastosowania produktu Kadcyla® po niepowodzeniu leczenia TRAS z powodu miejscowo zaawansowanej postaci choroby co wynika z faktu, że trastuzumab nie jest refundowany w Polsce w terapii nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka piersi, a zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu oraz wskazaniami rejestracyjnymi, zastosowanie T-DM1 jest możliwe wyłącznie po uprzednim leczeniu trastuzumabem.

W scenariuszu istniejącym nie uwzględniano stosowania produktu Kadcyla poza standardową ścieżką refundacji, w szczególności w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego. W scenariuszu nowym T-DM1 przejmuje część udziałów dotychczas stosowanych w populacji docelowej, opcjonalnych schematów leczenia (Lap+Kap w podgrupie nie leczonej uprzednio lapatynibem oraz CTH u chorych z progresją po leczeniu lapatynibem). Prognozowane rozpowszechnienie terapii z udziałem trastuzumabu emtanzyny określono poprzez ekstrapolację udziałów produktu Kadcyla® w innych rynkach europejskich, w oparciu o dane otrzymane od Wnioskodawcy.

W scenariuszu nowym rozważano dwa warianty: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS). Założenia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w Rozdziale 1.1.4.

1.1.4. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych i kwalifikacja do grup limitowych

Produkt leczniczy Kadcyla nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii (*MZ 26/02/2018*). W dniu 1 grudnia 2017 r. AOTMiT wydał pozytywną opinię odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu

rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (AOTMiT 15/2017).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Kadcyla w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50)” (PPL Kadcyla 2018).

Kalkulacja cen urzędowych

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Kadcyla nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 26/02/2018), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). W chwili obecnej nie istnieje grupa limitowa obejmująca preparaty, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Kadcyla może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto produktu Kadcyla wynosi [REDACTED]. W kalkulacji ceny hurtowej brutto uwzględniono obowiązujące stawki: VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14), produkty lecznicze stosowane w ramach programu lekowego są w całości finansowane z budżetu płatnika publicznego (bezpłatne dla świadczeniobiorców).

[REDACTED]

Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Lek wyznaczający podstawę limitu w grupie	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

1.1.5. Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (PPP+P), przy czym przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu ww. perspektyw. Zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016, w których wskazano, że „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego”.

1.1.6. Horyzont czasowy

W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Kadcyla® w horyzoncie pierwszych czterech lat od zakładanego uruchomienia programu lekowego z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono wrzesień 2018 roku (1 wrzesień 2018 r.). W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje okres od początku września 2018 r. do końca sierpnia 2022 r.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ 02/04/2012 o minimalnych wymaganiach, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od wprowadzenia refundacji wnioskowanej

technologii. Na podstawie prognozowanego wzrostu udziałów terapii trastuzumabem emtanzyną oraz prognozy wydatków inkrementalnych w latach 4 i 5 można uznać, że w horyzoncie 4-letnim zostanie osiągnięty stan równowagi na rynku. Zgodnie Art. 11. Ust 3. Ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku (*Ustawa 2011*), przyjęty horyzont BIA odpowiada okresowi dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii.

1.1.7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym programem lekowym produkt leczniczy Kadcyla, będzie stosowany w leczeniu nieoperacyjnego miejscowego zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi u pacjentów poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanami, w połączeniu lub oddzielnie.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono dwutorowo:

- Wstępne oszacowanie: na podstawie danych zidentyfikowanych literaturowych danych epidemiologicznych;
- Podstawowe oszacowanie: W oparciu o dane rzeczywiste dotyczące zużycia lapatynibu w ramach programu lekowego w Polsce;

Poszczególne oszacowania omówiono szczegółowo kolejno w Rozdziałach 1.1.7.1. oraz 1.1.7.2.

1.1.7.1. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej

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

- liczbę nowych rozpoznań na raka piersi w Polsce w 2018 roku oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w Polsce z 2012 roku, opublikowanych na stronach internetowych Krajowego Rejestru Nowotworów i w raporcie *MPZ 2015*, oraz prognozy rocznej zmiany procentowej w liczbie nowych rozpoznań raka piersi z pracy *Macek 2017*;
- struktura zachorowań w podziale na stadium zaawansowania nowotworu została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (*MPZ 2015*);
- dane dotyczące odsetka chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni) zostały zidentyfikowane w publikacjach *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*;

- Liczbę pacjentów otrzymujących trastuzumab oszacowano w oparciu o dane z komunikatów DGL NFZ;
- udział pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od leczenia uzupełniającego przyjęto na podstawie danych z badań RCT dla trastuzumabu w terapii adiuwantowej, z badania HERA oraz danych z COI Warszawa dostarczonych przez wnioskodawcę.

Dane dotyczące rocznej zachorowalności na raka piersi zaczerpnięto z raportów Krajowego Rejestru Nowotworów, który od 1999 roku prowadzi szczegółowy rejestr zachorowań na nowotwory. W chwili obecnej w Krajowym Rejestrze Nowotworów zebrane są dane dotyczące liczby zachorowań na raka piersi z lat 1999-2015 (*KRN 2018*). Należy zwrócić uwagę, że dane zamieszczone w KRN są niedoszacowane (*Gierczyński 2015*). W związku z czym zastosowano korektę danych publikowanych przez KRN. W tym celu porównano liczbę nowych rozpoznań nowotworu piersi w Polsce w 2012 roku zareportowaną w KRN z danymi Ministerstwa Zdrowia opublikowanymi w *MPZ 2015*.

Tabela 3. Współczynnik korygujący liczbę nowych rozpoznań raka piersi raportowanych w KRN.

Liczba rozpoznań raka piersi w Polsce w 2012 roku		Współczynnik korygujący
<i>KRN 2018</i>	<i>MPZ 2015</i>	
17 144	19 472	1,14

W poniższej tabeli przedstawiono skorygowane liczby nowych rozpoznań raka piersi w Polsce w latach 2012-2015.

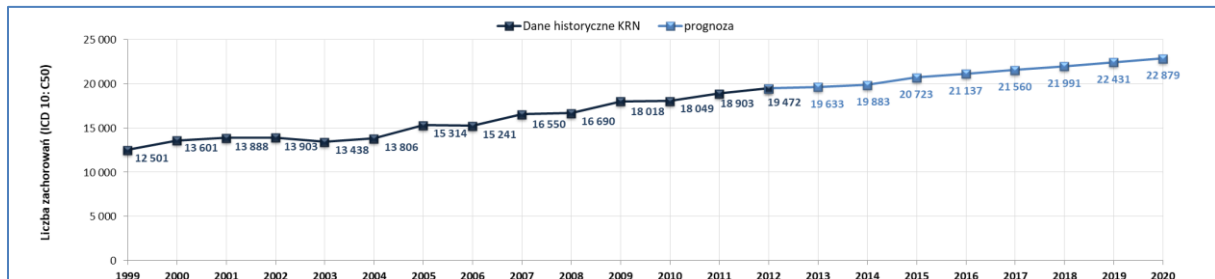
Tabela 4. Skorygowana liczba rozpoznań raka piersi w Polsce w latach 2012-2015.

	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.
Dane KRN	17 144	17 286	17 506	18 245
Skorygowane dane KRN	19 472	19 633	19 883	20 723

Do określenia tendencji czasowych zachorowalności na raka piersi w Polsce wykorzystano badanie *Macek 2017*. Autorzy opracowania *Macek 2017* w celu oszacowania tendencji czasowych dotyczących zachorowalności na raka piersi w Polsce przeanalizowali dane dotyczące 226 146 zachorowań na inwazyjnego i 7 856 zachorowań na przedinwazyjnego raka piersi z lat 1999-2014 z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zastosowano regresję Jointpoint by określić tendencję log-liniowych trendów zachorowalności na raka piersi w Polsce. Wykazano, że w latach 1999-2014 trendy czasowe zachorowalności na raka piersi wykazywały tendencję wzrostową – średnia roczna zmiana procentowa wyniosła 2% w Polsce. Na podstawie danych z KRN dotyczących liczby zachorowań na raka piersi w la-

tach 1999-2015 oraz średniej rocznej zmiany procentowej w liczbie zachorowań z badania *Macek 2017* oszacowano prognozowaną liczbę zachorowań na raka piersi w latach 2016-2018 (*KRN 2018*, *Macek 2017*).

Wykres 1. Skorygowana liczba zarejestrowanych przypadków BC (C50) w latach 1999-2015 oraz prognoza zachorowań na BC w latach 2016-2020 na podstawie KRN oraz Macek 2017.



Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że w 2018 roku liczba zachorowań na raka piersi wyniesie 21 991.

Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi została zaczerpnięta z publikacji przedstawiającej polskie dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” (*MPZ 2015*). W poniższej tabeli zaprezentowane są szczegółowe dane dotyczące stopnia, w którym diagnozowany był rak piersi w Polsce w 2012 roku.

Tabela 5. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (*MPZ 2015*).

Województwo	Liczba rozpoznania raka piersi	Odsetki z rozpoznaniem w stopniu:				Liczba pacjentów z rozpoznaniem w stopniu:			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
opolskie	447	5%	65%	19%	11%	22	291	85	49
lubuskie	495	7%	52%	29%	12%	35	257	144	59
podlaskie	509	4%	50%	31%	15%	20	255	158	76
świętokrzyskie	577	15%	38%	24%	23%	87	219	138	133
warmińsko-mazurskie	676	9%	44%	32%	15%	61	297	216	101
podkarpackie	866	10%	46%	26%	18%	87	398	225	156
zachodniopomorskie	945	11%	59%	16%	14%	104	558	151	132
lubelskie	966	10%	43%	32%	15%	97	415	309	145
kujawsko-pomorskie	1 066	7%	50%	29%	13%	75	533	309	139
pomorskie	1 242	11%	43%	29%	17%	137	534	360	211

Województwo	Liczba rozpoznania raka piersi	Odsetki z rozpoznaniem w stopniu:				Liczba pacjentów z rozpoznaniem w stopniu:			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
łódzkie	1 454	17%	38%	27%	17%	247	553	393	247
małopolskie	1 465	8%	50%	29%	14%	117	733	425	205
dolnośląskie	1 505	24%	34%	26%	15%	361	512	391	226
wielkopolskie	1 750	10%	47%	32%	11%	175	823	560	193
śląskie	2 487	10%	39%	35%	15%	249	970	870	373
mazowieckie	3 022	12%	45%	30%	13%	363	1 360	907	393
Polska*	N	-	-	-	-	2 235	8 707	5 642	2 838
	%	-	-	-	-	11,51%	44,83%	29,05%	14,61%

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

W stopniu od I do III łącznie zdiagnozowano 16 583 chorych, co stanowi 85,39%, natomiast w stopniu IV zdiagnozowano 2 838 chorych co stanowiło 14,61%.

W następnym etapie oszacowania epidemiologicznego uwzględniono odsetek chorych z potwierdzoną nadekspresją receptorowego białka HER2 lub amplifikacją genu HER2 (tzw. rak HER2-dodatni). W tym celu wykorzystano dane dotyczące odsetka chorych, u których wykonywane są testy na ocenę statusu HER2 oraz odsetka chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego. Dane te zostały zidentyfikowane w publikacjach *Barron 2009* oraz *Bilous 2012*. Wykorzystane źródła danych odnaleziono w ramach przeglądu wykonanego w ramach analizy wpływu na budżet produktu Perjeta® (*MAHTA 2013*).

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

Odsetek chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego ustalono w oparciu o badanie *Bilous 2012*. W Australii w okresie od sierpnia 2006 do września 2010 roku w ramach wielośrodkowego, krajowego programu *The Australian In Situ Hybridization Program* (sponsor: *Roche Products Pty Limited*) przeprowadzono 53 402 badań ekspresji receptora HER2 metodą in situ (ISH). Test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego u 22,5% chorych w stadium uogólnionym i 16,9% w pozostałych stadiach zaawansowania (*Bilous 2012*).

Oszacowana na tym etapie liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia trastuzumabem wyniosła 3 429 (2 793 w stadium I-III oraz 636 chorych w stadium IV, szczegóły w Tabela 6). Ponieważ w praktyce nie wszyscy pacjenci otrzymują leczenie TRAS, liczbę tę skorygowano o rzeczywiste zużycie produktu Herceptin w Polsce, uwzględniając – dla uproszczenia obliczeń – wyjściowo zużycie trastuzumabu w populacji chorych na raka piersi z 2015 roku, tj. w ostatnim roku kalendarzowym, w którym refundowana w Polsce była wyłącznie postać dożylna trastuzumabu. W 2015 roku było zrefundowanych 16 989 869 mg trastuzumabu (113 265,80 opakowań × 150 mg). Zakładając – na podstawie pracy *Macek 2017* – tempo przyrostu liczby leczonych na poziomie wzrostu liczby nowych rozpoznań nowotworu piersi (tj. 2% w skali roku), oraz przyjmując że średnia długość leczenia trastuzumabem wynosi 12 miesięcy, a pacjent zużywa średnio 4 fiołki w pierwszym cyklu i 3 fiołki w następnych (zgodnie ze średnią masą ciała oraz *ChPL Herceptin*), oszacowano miesięczną liczbę zużytych mg trastuzumabu w przeliczeniu na pacjenta równą 664,73 mg. Znając średnie miesięczne zużycie trastuzumabu (1 502 482 mg (równoważnik i.v.) w 2018 r. oraz średnie zużycie w przeliczeniu na pacjenta (664,73 mg), średnioroczną liczbę terapii trastuzumabem oszacowano na 2 260. W konsekwencji, odsetek pacjentów otrzymujących trastuzumab spośród populacji kwalifikującej się do TRAS na podstawie oszacowania epidemiologicznego, wynosi 66%.

W następnym etapie oszacowania liczebności populacji docelowej ustalono, jak często u chorych, którzy otrzymywali terapię trastuzumabem występuje nawrót. Wprowadzenie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) zmieniło naturalną progresję HER2-dodatniego raka piersi. W szeregu randomizowanych badań z grupą kontrolną (*HERA*, *NSABP B-31*, *NCCTG N9831*, *BCIRG 006*) wykazano istotną, około dwukrotną redukcję ryzyka uogólnionej wznowy po zastosowaniu schematu opartego na TRAS (*Hess 2015*). Mimo to, u niewielkiego odsetka leczonych w przyszłości występuje nawrót choroby. Na podstawie odnalezionych badań poglądowych (*Hess 2015*, *Yardley 2014*) oraz długoletnich odsetków przeżycia wolnego od nawrotu (DFS) w badaniach RCT dla TRAS (*Costa 2010*) szacuje się, że u ok. 15% leczonych trastuzumabem wystąpią przerzuty odległe, a jakkolwiek nawrót będzie miało do 20% pacjentów. Oszacowania te są spójne z danymi otrzymanymi od Wnioskodawcy, przedstawiającymi analizę struktury pierwszych nawrotów u chorych na HER2-

dotadniego raka piersi, które rozpoczęły leczenie uzupełniające trastuzumabem w latach 2005-2013 w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Spośród 806 leczonych TRAS w ww. okresie 8 lat, nawroty wystąpiły u 128 (16%) pacjentek. W oparciu o zebrane dane, w dalszych kalkulacjach przyjęto, że wznowa (miejscowa lub uogólniona) o leczeniu adiuwantowym TRAS wystąpi u 20% pacjentów w perspektywie długoterminowej.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia trastuzumabem emtanzyną, do tej terapii będą kwalifikować się wyłącznie chorzy, u których nawrót choroby wystąpił w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego (zob. Rozdział 3.11.). Na podstawie danych z badania HERA, kluczowego badania RCT dotyczącego zastosowania trastuzumabu w leczeniu adiuwantowym raka piersi (*Piccart-Gebhart 2005*) oraz danych z COI w Warszawie ustalono, że udział pacjentów, u których wznowa po leczeniu trastuzumabem wystąpiła w czasie nieprzekraczającym 6 miesięcy jest równy 36%. Szczegółowe oszacowanie przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.7. , Tabela 80).

W oszacowaniu założono także, że 100% pacjentów ze wznową po leczeniu adiuwantowym oraz 78% po terapii TRAS w ramach choroby zaawansowanej otrzyma kolejną linię leczenia systemowego (*Swain 2015*).

W poniżej tabeli przedstawiono oszacowanie epidemiologicznego liczebności populacji docelowej dla terapii trastuzumabem emtanzyną.

Tabela 6. Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej.

Parametr	2018 r.		Źródło
	Stadium I-III	Stadium IV	
Liczba nowych rozpoznań raka piersi (ICD10: C.50)	21 991		KRN, Macek 2017
<i>udział chorych zdiagnozowanych w stadium</i>	<i>85,39%</i>	<i>14,61%</i>	<i>MPZ 2015</i>
Liczba chorych w podziale na stadium zaawansowania (I-III oraz IV)	18 777	3 214	-
<i>udział chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2</i>	<i>88%</i>		<i>Barron 2009</i>
Liczba chorych, u których wykonywany jest test oceniający nadekspresję receptora HER2	16 524	2 828	-
<i>udział chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego</i>	<i>16,90%</i>	<i>22,50%</i>	<i>Bilous 2012</i>
Liczba chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego	2 793	636	-
<i>Korekta o oszacowanie na podstawie zużycia TRAS</i>		<i>66%</i>	<i>DGL, Macek 2017, założenia własne</i>

Parametr	2018 r.		Źródło
	Stadium I-III	Stadium IV	
Liczba chorych, u których test potwierdził obecność raka HER2-dodatniego z uwzględnioną korektą	1 841	419	
<i>udział chorych, u których wystąpi nawrót choroby po TRAS adiuw.</i>	20%	-	<i>przeгляд RCT dla TRAS adj</i>
Liczba chorych, u których wystąpi nawrót choroby po TRAS adiuw.	368	-	-
<i>udział chorych, u których wystąpi wznowa po TRAS adiuw., po ≤ 6 mies. od zakończenia leczenia</i>	36%	-	<i>badanie HERA, dane COI Warszawa (zob. Rozdział 3.7., Rozdział 3.8.)</i>
Liczba chorych, u których wystąpi wznowa po TRAS adiuw., po ≤ 6 mies od zakończenia leczenia	133	-	-
<i>Udział pacjentów, otrzymujący kolejną linię leczenia systemowego po zastosowaniu TRAS</i>	100%	78%	
Liczebność populacji docelowej	133	327	-
	460		-

Na podstawie odnalezionych epidemiologicznych danych literaturowych oszacowano, że liczebność populacji docelowej, chorych kwalifikujących się do otrzymania terapii trastuzumabem emtanzyną wyniesie **460 osób** w 2018 roku.

1.1.7.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o rzeczywiste zużycie lapatynibu

Ze względu na niepewność oszacowania epidemiologicznego (zob. Rozdział 1.1.7.1.), przeprowadzono alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane dotyczące zużycia lapatynibu w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem. Przyjęcie jako punktu wyjścia oszacowania rzeczywistej liczby leczonych lapatynibem w Polsce jest uzasadnione bardzo zbliżonymi wskazaniem do stosowania obu leków, w ramach obowiązującego (lapatynib) oraz wnioskowanego (trastuzumab emtanzyna) programu lekowego (*Kadcyla APD 2018*). Zarówno lapatynib, jak i Kadcyla® są stosowane w leczeniu zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi po uprzedniej terapii trastuzumabem, przy czym w kryteriach kwalifikacji do leczenia T-DM1 wymagane jest dodatkowo, by u chorych leczonych uprzednio trastuzumabem w terapii uzupełniającej wznowa wystąpiła przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia trastuzumabem (nie wymagane w przypadku lapatynibu; załącznik B.9. do *MZ 26/02/2018*).

W związku z powyższym, jako punkt wyjścia do alternatywnego oszacowania liczebności populacji docelowej dla leku Kadcyla wykorzystano dane dotyczące liczby chorych otrzymujący lapatynib. Informacje o liczbie pacjentów (wg niepowtarzalnych numerów PESEL), u których wykonano świadczenia w programie lekowym „Leczenia raka piersi (ICD-10 C50)”, z zastosowaniem substancji czynnej lapatynib w okresie 2012-2016 r., w przedziałach miesięcznych otrzymano od NFZ w piśmie o znaku DGL.123.2.2017.2017.17369.AUO (NFZ 30.03.2017).

Tabela 7. Liczba pacjentów (wg niepowtarzalnych numerów PESEL), u których wykonano świadczenia w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” z zastosowaniem substancji czynnej lapatynib w okresie 2012-2016 r.

Miesiąc	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.
1	█	█	█	█	█
2	█	█	█	█	█
3	█	█	█	█	█
4	█	█	█	█	█
5	█	█	█	█	█
6	█	█	█	█	█
7	█	█	█	█	█
8	█	█	█	█	█
9	█	█	█	█	█
10	█	█	█	█	█
11	█	█	█	█	█
12	█	█	█	█	█
Średnio	█	█	█	█	█

Alternatywne, nieco bardziej aktualne (obejmujące także 2017 r.) dane dotyczące liczby sprzedawanych opakowań produktów leczniczych zawierających lapatynib tj.:

- Tyverb, tabl. powl., 250 mg × 70 tabl. (EAN: 5909990851966);
- Tyverb, tabl. powl., 250 mg × 140 tabl. (EAN: 5909990851973);
- Tyverb, tabl. powl., 250 mg × 84 tabl. (EAN: 5909990851980);

przedstawiono w ramach publikowanych co miesiąc komunikatów DGL, zawierających informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w programach zdrowotnych (zob. Tabela 8).

Tabela 8. Liczba zrefundowanych jednostek lapatynibu w latach 2013-2017 (Komunikaty NFZ DGL).

Opakowanie leku Tyverb	2013	2014	2015	2016	I-X.2017
<u>Liczba opakowań</u>					
250 mg × 70 tabl.	2 384	3 113	3 728	3 723	2 726
250 mg × 140 tabl.	836	1 306	1 344	1 542	1 103
250 mg × 84 tabl.	2	0	0	0	0
<u>Liczba jednostek [mg]</u>					
250 mg × 70 tabl.	41 724 849	54 470 962	65 247 307	65 160 891	47 709 000
250 mg × 140 tabl.	29 264 336	45 726 670	47 026 643	53 977 139	38 592 800
250 mg × 84 tabl.	42 000	0	0	0	0
łącznie:	71 031 185	100 197 632	112 273 950	119 138 030	102 593 800*
Wzrost względem roku ubiegłego	-	41%	12%	6%	3% **

* ekstrapolując na pełny rok 2017: 123 112 560 mg

** po ekstrapolacji na pełny rok

Na podstawie powyższych danych zauważalny jest trend wzrostowy w liczbie wykonywanych świadczeń w ramach programu lekowego z wykorzystaniem lapatynibu, przy czym procentowy wzrost zużycia lapatynibu zmniejsza się z każdym rokiem. Zgodnie z obserwowanym malejącym trendem wzrostowym założono, że zużycie lapatynibu w kolejnych latach (począwszy od 2018 r.) będzie przyrastać w takim samym tempie jak liczba nowych zachorowań na raka piersi. Do określenia tendencji czasowych zachorowalności na raka piersi w Polsce wykorzystano badanie *Macek 2017*. Autorzy opracowania *Macek 2017* w celu oszacowania tendencji czasowych dotyczących zachorowalności na raka piersi w Polsce przeanalizowali dane dotyczące 226 146 zachorowań na inwazyjnego i 7 856 zachorowań na przedinwazyjnego raka piersi z lat 1999-2014 z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zastosowano regresję Jointpoint w celu określenia tendencji log-liniowych trendów zachorowalności na raka piersi w Polsce. W latach 1999-2014 trendy czasowe zachorowalności na raka piersi wykazywały tendencję wzrostową – średnia roczna zmiana procentowa wyniosła 2% w Polsce. Prognozowane na tej podstawie zużycie lapatynibu w horyzoncie analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Prognoza liczby zrefundowanych mg lapatynibu.

Liczba mg lapatynibu [mg]				
2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
125 574 811	128 086 307	130 648 034	133 260 994	135 926 214

W następnym kroku oszacowania liczby pacjento-terapii obliczono średnie miesięczne zużycie lapatynibu w przeliczeniu na pacjenta. Zgodnie z treścią *ChPL Tyverb* oraz aktualnie obowiązującym programem „Leczenia raka piersi”, zalecana dawka lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną wynosi 1 250 mg. Leczenie lapatynibem należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Zgodnie z danymi NFZ przekazanymi w piśmie z dnia 30 marca 2017 roku średni czas leczenia lapatynibem w 2016 roku wynosił 8,2 miesiąca (*NFZ 30.03.2017*), co odpowiada 12 cyklom 3-tygodniowym. Znając dzienną dawkę leku oraz długość terapii oszacowano, że średnie zużycie substancji czynnej na pacjento-terapię wynosi 315 000 mg.

Iloraz liczby zrefundowanych jednostek lapatynibu w kolejnych latach oraz średniego rocznego zużycia w przeliczeniu na pacjenta pozwolił obliczyć liczbę chorych otrzymujących lapatynib w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Tabela 10. Liczba chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib.

Liczba chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib				
2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
399	407	415	423	432

W kolejnym etapie oszacowania, tzn. znając liczbę chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib, uwzględniono szczegółowe kryteria ograniczające tę populację do chorych kwalifikujących się do terapii T-DM1, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 3.11.).

W ramach analizy efektywności klinicznej odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność trastuzumabu emtanzyny we wskazaniach zgodnych z wnioskowanym:

- *EMILIA (TDM4370g/BO21977; główna publikacja: Verma 2012)* – wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w tym chorych u których leki te stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, u których nawrót nowotworu wystąpił w trakcie terapii uzupełniającej lub do 6 miesięcy od jej zakończenia. W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność tra-

stuzumabu emtanzyny (T-DM1) z terapią lapatynibem w połączeniu z kapecytabiną (Lap+Kap).

- *TH3RESA (TDM4997g/BO25734; główna publikacja: Krop 2014)* – wieloośrodkowe, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne III fazy z udziałem pacjentów z HER2 dodatnim, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (LABC) lub przerzutowym rakiem piersi (MBC). Do badania włączono pacjentów poddanych wcześniej terapii lapatynibem i trastuzumabem (w ramach leczenia choroby zaawansowanej) oraz taksanem (na dowolnym etapie leczenia). W badaniu porównano bezpieczeństwo i skuteczność trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) z innym leczeniem systemowym zgodnie z wyborem lekarza (TPC).

Zgodnie z charakterystyką populacji obu kluczowych badań RCT, w kolejnym etapie oszacowania wyróżniono dwie możliwe populacje chorych kwalifikujących się do podania T-DM1:

- Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*),
- Pacjenci z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*).

Wyodrębnienie w analizie wpływu na budżet subpopulacji ze względu na status wcześniejszego leczenia lapatynibem jest uzasadniony m.in. różnym czasem leczenia, charakterystyką wyjściową pacjentów oraz różnymi technologiami opcjonalnymi dla T-DM1. Podział populacji docelowej na populację zgodną z badaniem *EMILIA* (gf. 2. linia leczenia MBC) i populację zgodną z badaniem *TH3RESA* (3. i dalsze linie leczenia MBC) zastosowano także w analizie kosztów, co pozwoliło na uwzględnienie różnic w kosztach leczenia, wynikających z różnej długości leczenia oraz masy ciała chorych w ww. podgrupach.

Oszacowanie rocznej liczebności powyższych grup chorych przedstawiono w kolejnych punktach.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie badania *EMILIA*

Do badania *EMILIA* włączano dorosłych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi. U pacjentów musiała występować nadekspresja receptora lub amplifikacja genu HER2, które potwierdzone zostały badaniem immunohistochemicznym i/lub fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH). Chorzy musieli być wcześniej leczeni trastuzumabem i taksanami. W badaniu *EMILIA* uczestniczyło 991 pacjentów z 213 ośrodków rozmieszczonych w 26 krajach, a rekrutacja trwała od lutego 2009 r. do października 2011 r. Wśród uwzględnionych chorych, znalazło się 5 (0,5%) mężczyzn. Wszyscy uczestnicy badania byli wcześniej leczeni trastuzumabem – u większości (84%) lek ten stosowano w leczeniu przerzutowego raka piersi, jego wczesnych stadiów lub obu, tylko 16% chorych otrzymywało trastuzumab wyłącznie w celu leczenia wczesnego raka

piersi. W przypadku chorych we wczesnych stadiach nowotworu piersi kwalifikowani do leczenia T-DM1 byli pacjenci, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia adiuwantowego trastuzumabem.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji chorych na raka piersi, którzy otrzymaliby lapatynib z wydzieleniem podgrupy:

- chorych na zaawansowanego raka piersi po terapii trastuzumabem oraz
- chorych we wczesnym stadium raka piersi, u których wystąpiła wznowa w czasie nieprzekraczających 6 miesięcy po terapii trastuzumabem adiuwantowym.

Udział pacjentów leczonych uprzednio trastuzumabem w ramach leczenia zaawansowanego oraz wczesnego raka piersi w zacerpnięto z badania *EMILIA*. W badaniu *EMILIA*, 84% pacjentów otrzymało uprzednio TRAS w leczeniu choroby zaawansowanej, a 16% - wyłącznie w terapii adiuwantowej. Należy jednak zauważyć, że do badania *EMILIA* nie włączano pacjentów ze wznową ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia trastuzumabem, podczas gdy kryteria włączenia do leczenia lapatynibem w programie lekowej nie wykluczają tej grupy chorych. W związku z powyższym, strukturę populacji ze względu na stosowanie trastuzumabu (choroba zaawansowana, wznowa < 6 mies. po TRAS adiuw., wznowa ≥ 6 mies. po TRAS adiuw.) skorygowano o udziały wczesnych i późnych wznów oszacowane w oparciu o wyniki badania *HERA* i dane z polskiego ośrodka: COI Warszawa (zob. Rozdział 3.7.). Następnie, ze względu na fakt, że kryteria włączenia do terapii lapatynibem w ramach programu lekowego nie zawierają – w odróżnieniu od badania *EMILIA* – ograniczenia na czas do wystąpienia wznowy po zastosowaniu TRAS w leczeniu uzupełniającym, w oszacowaniu populacji dla produktu Kadcyla uwzględniono jedynie odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia T-DM1 tj. ze wznową przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia (36%; szczegółowe oszacowanie w Rozdziale 3.7.).

Tabela 11. Liczba chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib, z wydzieleniem podgrupy chorych z wczesnym i zaawansowanym rakiem piersi.

Parametr	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
(1) Liczba pacjentów na Lap, w tym:	399	407	415	423	432
<i>Udział pacjentów po TRAS w chorobie zaawansowanej</i>					65%
(2) Pacjenci po TRAS w chorobie zaawansowanej	261	266	271	277	282
<i>Udział pacjentów po TRAS we wczesnym stadium, w tym:</i>					35%
(3) Pacjenci po TRAS we wczesnym stadium, w tym:	138	141	144	146	149
<i>Udział pacjentów po wznowie w trakcie lub < 6 mies. po TRAS</i>					36%

Parametr	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
(4) Pacjenci po wznowie w trakcie lub <6 mies. po TRAS	50	51	52	53	54
(2+ 4) Pacjenci na Lap (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.)	310	317	323	329	336

Liczebność populacji chorych na raka piersi, którzy kwalifikowaliby się do terapii T-DM1 w ramach 2. linii leczenia mBC (tj. pacjenci po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, nie leczeni lapatynibem) wynosi od 310 pacjentów w 2018 roku do 336 chorych w 2022 roku.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie badania *TH3RESA*

Drugą zasadniczą subpopulacją chorych na raka piersi, spełniającą kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia terapią T-DM1 są pacjenci, którzy otrzymają dalsze leczenie (chemioterapię) po progresji po uprzednim leczeniu lapatynibem. Populacja ta jest zasadniczo zgodna z kryteriami włączenia do badania *TH3RESA*, drugiego obok *EMILIA* wieloośrodkowego badania z randomizacją oceniającego skuteczność T-DM1 w leczeniu zaawansowanego raka piersi (*Kadcyla AKL 2018*). Badanie *EMILIA* przeprowadzone w populacji chorych na zaawansowanego, HER2-dodatniego raka piersi, poddanych uprzednio co najmniej dwóm liniom leczenia choroby zaawansowanej z udziałem leków ukierunkowanych na receptor HER-2 – trastuzumabu i lapatynibu (*Krop 2017, Krop 2014, Miles 2014, Bartley 2014*). Próba kliniczna *TH3RESA* była międzynarodowym, wieloośrodkowym (w tym 4 ośrodki w Polsce), badaniem z randomizacją, przeprowadzonym bez zaślepienia (*open-label*). Pacjentki włączone do badania przypisywano losowo do jednej z dwóch równoległych grup, otrzymujących T-DM1 lub leczenie systemowe wybrane przez lekarza prowadzącego (TPC, z ang. *Treatment of Physician's Choice*).

Oszacowanie liczebności populacji z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem oparto na oszacowanej wcześniej liczebności populacji leczonej lapatynibem w Polsce (zob. Tabela 11). Dodatkowo, na podstawie analizy danych z bazy danych NFZ dostarczonej przez Zamawiającego, zawierającej rzeczywiste dane o przebiegu leczenia dla grupy 2835 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 roku do lipca 2012 roku, w tym n=25 pacjentów otrzymujących schemat Lap+Kap (*Kozierkiewicz 2013*), ustalono, że 53% chorych po terapii skojarzonej Lap+Kap otrzyma dalszą chemioterapię.

Oszacowanie liczebności docelowej z uwzględnieniem powyższego zawężenia przedstawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 12).

Tabela 12. Pacjenci (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.), którzy otrzymują dalszą CTH po poprzednim leczeniu Lap.

Parametr	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Pacjenci na Lap (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.)	310	317	323	329	336
<i>Udział pacjentów, którzy otrzymują dalszą CTH po Lap + Kap</i>				53%	
Pacjenci na Lap (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.), którzy otrzymują dalszą CTH, w tym	164	168	171	175	178

Liczebność populacji chorych na raka piersi, którzy po terapii lapatynibem otrzymują dalszą chemioterapię wynosi 164-178 chorych rocznie (2018 r. – 2022 r.)

Łączna liczebność populacji docelowej

Łączną liczebność populacji docelowej dla terapii T-DM1 stanowi suma pacjentów otrzymujących lapatynib (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.) (patrz: Tabela 10) oraz pacjentów, którzy po zakończeniu terapii lapatynibem (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.), otrzymują dalszą CTH (patrz: Tabela 12).

Tabela 13. Liczebność populacji docelowej (lata kalendarzowe).

Parametr	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.	2022 r.
Roczna liczebność populacji docelowej - razem, w tym:	475	484	494	504	514
Populacja docelowa 1 (EMILIA) - pacjenci nie leczeni Lap	310	317	323	329	336
Populacja docelowa 2 (TH3RESA) - pacjenci z progresją na Lap	164	168	171	175	178

Liczebność populacji docelowej do zastosowania produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi 475 pacjentów w 2018 roku, 484 – w 2019 roku, 494 – w 2020 roku, 504 w 2021 roku oraz 514 w 2022 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w przeliczeniu na pełne lata horyzontu BIA, obejmującego okres od września 2018 r. do sierpnia 2022 r. włącznie.

Tabela 14. Liczebność populacji docelowej (w przeliczeniu na pełne lata po zakładanym wprowadzeniu programu).

Parametr	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Roczna liczebność populacji docelowej - razem, w tym:	481	491	501	511

Parametr	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Populacja docelowa 1 (<i>EMILIA</i>) - pacjenci nie leczeni Lap	315	321	327	334
Populacja docelowa 2 (<i>TH3RESA</i>) - pacjenci z progresją na Lap	167	170	173	177

Ostatecznie, do zastosowania produktu Kadcyla w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi 481 pacjentów w I roku refundacji, 491 – w II roku refundacji, 401 – w III roku refundacji oraz 511 w IV roku refundacji, z czego 65% stanowią chorzy nie leczeni uprzednio lapatynibem (gf. 2 linia leczenia mBC), a 35% – chorzy z progresją po leczeniu lapatynibem (3. i dalsza linia leczenia mBC).

Otrzymana liczebność populacji docelowej jest w znacznym stopniu zgodna z niezależnie wykonanym oszacowaniem epidemiologicznym (odpowiednio 475 i 460 pacjentów w 2018 r.; por. Rozdział 1.1.7.1.). W związku z powyższym, jako podstawowe oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu Kadcyla przyjęto nieco bardziej konserwatywne oszacowanie oparte o zużycie lapatynibu.

1.1.7.3. *Udziały terapii w scenariuszach: istniejącym i nowym.*

W scenariuszu istniejącym, tj. w sytuacji braku wprowadzenia refundacji produktu Kadcyla® ze środków publicznych w ramach programu lekowego, roczna liczebność populacji stosującej trastuzumab emtanzynę wynosi 0 osób (w analizie nie uwzględniano stosowania produktu Kadcyla poza standardową ścieżką refundacji, w szczególności w ramach RDTL).

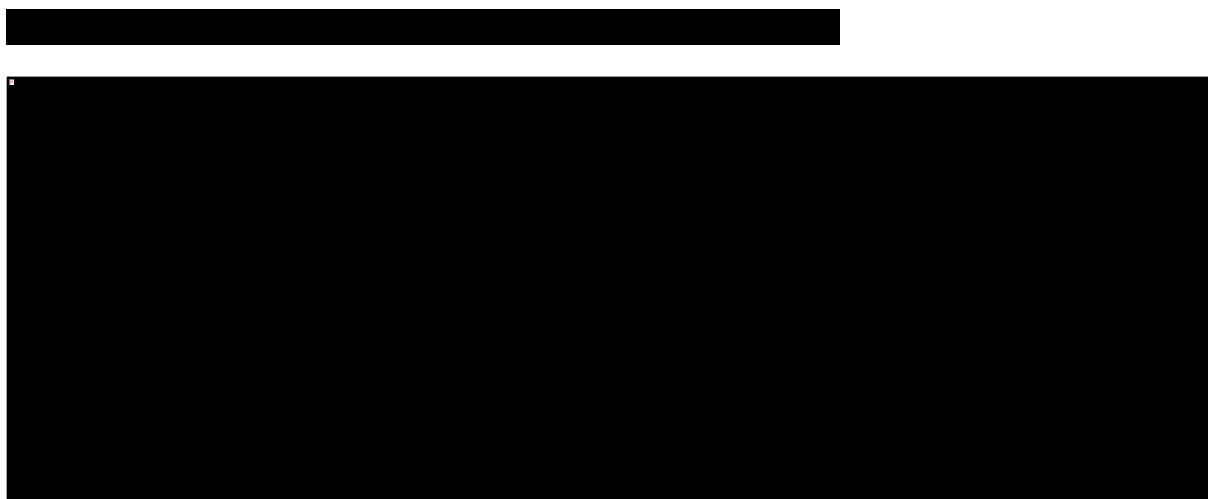
Zgodnie z charakterystyką subpopulacji uwzględnionych w BIA, aktualne udziały technologii opcjonalnych zależą od statusu wcześniejszego stosowania lapatynibu i kształtują się następująco:

- W populacji pacjentów nie leczonych uprzednio lapatynibem (populacja badania *EMILIA*) stosowana jest terapia skojarzona Lap+Kap (100%);
- W populacji pacjentów z progresją po terapii lapatynibem (populacja badania *TH3RESA*) stosowana jest chemioterapia z wyboru lekarza – monoterapia lub skojarzenie kilku leków (100%).

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w programie lekowym (scenariusz nowy), przeprowadzono w oparciu o oszacowanie populacji docelowej oraz prognozy dotyczące stopnia zastępowania aktualnie stosowanych technologii (Lap+Kap, CTH) przez T-DM1.

Prognozę udziałów rynkowych T-DM1 w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Kadcyla® ze środków publicznych wykonano w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę z 11 krajów europejskich w których T-DM1 jest obecny na rynku. Dla każdego z państw przedstawiono procentowy udział terapii trastuzumabem emtanzyną w łącznej liczbie leczonych w 2. linii MBC w ostatnim dostępnym punkcie czasowym. Okres od wprowadzenia produktu Kadcyla® wynosił od 1 do 15 miesięcy (mediana 12 miesięcy). Szczegółowe dane z poszczególnych państw przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.).

Do obserwowanych udziałów dopasowano (bez ważenia) linię trendu; najlepszym i realistycznym dopasowaniem charakteryzował się logarytmiczny trend wzrostu. Średnioroczny udział obliczono jako średnią z udziału wyznaczonego krzywą logarytmiczną w poszczególnych miesiącach danego roku (zob. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).



Obliczony udział średnioroczny przyjmowano w każdym miesiącu danego roku kalendarzowego. Przykładowo, w każdym miesiącu pierwszego roku realizacji programu, chorzy leczeni T-DM1 stanowią 33,7% wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie w tym okresie. Analogicznie wyznaczano liczbę nowych pacjentów na terapii trastuzumabem emtanzyną w następnych latach.

Tabela 15. Udziały rynkowe T-DM1 w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Rok refundacji	Udział T-DM1 [%]
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)	█
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)	█
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)	█

Tabela 17. Udziały rynkowe T-DM1 w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

Rok refundacji	Udział T-DM1 [%]	
	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Rok 1 (IX.2018-VIII.2019)	■	■
Rok 2 (IX.2019-VIII.2020)	■	■
Rok 3 (IX.2020-VIII.2021)	■	■
Rok 4 (IX.2021-VIII.2022)	■	■

Prognozowaną liczbę chorych włączanych do leczenia T-DM1 w pierwszych czterech latach programu, w minimalnym i maksymalnym wariacie udziałowym, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Roczna liczebność chorych włączanych do terapii T-DM1 w horyzoncie analizy (IX.2018-VIII.2022 r.) – warianty skrajne.

Wskazanie szczegółowe	Terapia zastępowana	Liczba nowych pacjentów włączanych do programu			
		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4
Wariant minimalny					
Populacja docelowa 1 (EMILIA) - pacjenci nie leczeni Lap	Lap+Kap	■	■	■	■
Populacja docelowa 2 (TH3RESA) - pacjenci z progresją na Lap	CTH z wyboru lekarza	■	■	■	■
Populacja leczona T-DM1 (pacjenci nowo włączani do programu) - razem	-	■	■	■	■
Wariant maksymalny					
Populacja docelowa 1 (EMILIA) - pacjenci nie leczeni Lap	Lap+Kap	■	■	■	■
Populacja docelowa 2 (TH3RESA) - pacjenci z progresją na Lap	CTH z wyboru lekarza	■	■	■	■
Populacja leczona T-DM1 (pacjenci nowo włączani do programu) - razem	-	■	■	■	■

Należy zauważyć, że przedstawione dotychczas oszacowania populacyjne obejmują „nowych” pacjentów, tj. chorych rozpoczynających leczenie w poszczególnych latach. Biorąc pod uwagę, że:

- w praktyce chorzy są włączani do terapii przez cały okres roku kalendarzowego;
- zgodnie z rozkładem czasu leczenia T-DM1, Lap+Kap i CTH, wyznaczonym na podstawie przebiegu krzywej TOT w modelu ekonomicznym (*Kadcyla AE 2018*), znaczący odsetek leczonych kontynuuje terapię przez okres powyżej 12 miesięcy (por. Rozdział 3.6.),

całkowita populacja leczonych w danym roku obejmuje zarówno pacjentów nowo włączanych w tym roku oraz chorych kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich. W celu bardziej realistycznego oszacowania wydatków płatnika, w modelu wpływu na budżet uwzględniono przepływ pacjentów z populacji docelowej w 3-tygodniowych cyklach, z uwzględnieniem założonego tempa włączania chorych do leczenia oraz rozkładu czasu do zakończenia leczenia. Parametry te omówiono w kolejnym podrozdziale.

1.1.7.4. Przepływ pacjentów w modelu

1.1.7.4.1. Tempo włączania chorych do programu

W modelu wpływu na budżet założono, że w rozważanym horyzoncie pierwszych czterech lat realizacji programu lekowego, pacjenci będą włączani do terapii T-DM1 stopniowo i równomiernie w ciągu roku, tj. w każdym miesiącu leczenie rozpocznie 1/12 docelowej rocznej liczby nowych pacjentów w programie. Analogiczne założenie przyjęto w odniesieniu do technologii alternatywnych (Lap+Kap; CTH) w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym. Założenie równomiernego włączania do terapii w okresie rocznym jest uzasadnione faktem, że populacja docelowa obejmuje chorych diagnozowanych na bieżąco ze wznową lub przerzutami, natomiast populacja zastana chorych oczekujących na terapię w tym przypadku nie występuje, gdyż kolejną linię leczenia wprowadza się bezpośrednio po diagnozie wznowy lub przerzutów, a w ramach programu jest dostępna inna terapia.

1.1.7.4.2. Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia trastuzumabem emtanzyną, lapatynibem stosowanym w skojarzeniu z kapecytabiną oraz CTH modelowano analogicznie jak w równoległej przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Kadcyla® (*Kadcyla AE 2018*).

W randomizowanych badaniach *EMILIA* i *TH3RESA*, pacjenci byli poddawani porównywanym interwencjom do czasu wystąpienia progresji choroby (w ocenie badacza) lub nieakceptowalnej toksyczności. Podobnie, zgodnie z projektem programu leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem produktu Kadcyla®, leczenie trastuzumabem emtanzyną powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (*PPL Kadcyla 2018*).

W publikacjach do badań *EMILIA* i *TH3RESA* opisujących ostateczną analizę przeżycia przedstawiono dane dotyczące mediany czasu trwania leczenia w porównywanym grupach, wynoszące odpowiednio (*Kadcyla AKL 2018*):

- 7,6 mies. (T-DM1), 5,3 mies. (Kap) / 5,5 mies. (Lap) w badaniu *EMILIA* (*Diéras 2017*),

- 5,22 mies. (T-DM1), 2,79 mies. (TPC) w badaniu *TH3RESA* (Krop 2017).

Ponieważ czas leczenia w przypadku terapii trwających do progresji choroby charakteryzuje się zazwyczaj dodatnią skośnością, założenie przeciętnego czasu leczenia na poziomie mediany prowadziłoby do zaniżenia (niedoszacowania) kosztów leczenia. Z tego względu bardziej właściwą i realistyczną miarę długości leczenia na potrzeby modelu ekonomicznego stanowi średni czas leczenia.

Dane dotyczące średniego czasu leczenia oraz średniej liczby podań przedstawiono w pełnym raporcie klinicznym z badania *TH3RESA* (*CSR TH3RESA*). Przeciętna długość leczenia w ramieniu T-DM1 wynosiła 8,1 mies. (SD 8,4), co odpowiadało średniej liczbie 12 (SD 11,6) podań trastuzumabu emtanzyny. Podobnie, średni czas leczenia w ramieniu TPC był dłuższy od mediany i wynosił 4,1 mies. (SD 4,8), co odpowiada średnio 6 cyklom 21-dniowym.

W celu realistycznego modelowania przebiegu leczenia w czasie, na podstawie danych dotyczących średniej liczby cykli oraz mediany czasu leczenia w badaniu *TH3RESA* dopasowano krzywe Weibulla czasu pozostawania na leczeniu, spełniające następujące warunki:

- mediany czasu leczenia T-DM1 i CTH, wynikające z przebiegu krzywej, są zgodne z medianami czasu leczenia w badaniu *TH3RESA* (odpowiednio 5,22 i 2,79 mies.),
- średnie liczby podań wynikające z przebiegu krzywej są zgodne z badaniem *TH3RESA* (12 – T-DM1 i 6 - CTH).

Zastosowanie dopasowanej krzywej Weibulla prowadziło zatem do naliczenia w modelu średnio 12 cykli leczenia T-DM1 i 6 cykli CTH z wyboru lekarza, co ściśle odpowiada wynikom badania *TH3RESA*. Należy dodatkowo podkreślić, że średnie długości leczenia przedstawione w *CSR TH3RESA* nie są obciążone ryzykiem niedoszacowania, gdyż w momencie ucięcia danych terapię kontynuowało zaledwie 1,5% pacjentów w ramieniu T-DM1 i 0,2% w ramieniu TPC.

Ze względu na brak danych dotyczących średniego czasu leczenia w badaniu *EMILIA*, krzywe Weibulla czasu pozostawania na terapii dopasowano przy założeniu jednakowej proporcji wartości oczekiwanej (średniej) i mediany czasu leczenia jak w ramieniu trastuzumabu emtanzyny w badaniu *TH3RESA* (1,55=8,1 mies./5,22 mies.). Oszacowany w ten sposób średni czas leczenia w ramieniu T-DM1 wyniósł 11,8 mies. (co odpowiada 16 cyklom 21-dniowym), a w ramieniu Lap+Kap – 8,2 mies. (12 cykli 21-dniowych). Co również istotne, oszacowany tym sposobem średni czas leczenia Lap+Kap ściśle pokrywa się z ze średnią długością leczenia lapatynibem w warunkach polskiego programu lekowego, raportowaną przez NFZ w przekazanym autorom piśmie NFZ 30.03.2017.

Tabela 19. Parametry krzywych Weibulla czasu pozostawania na leczeniu (TOT).

Interwencja	Parametry rozkładu Weibulla TOT		Liczba cykli zgodnie z przebiegiem krzywej	
	Parametr kształtu (γ)	Parametr skali (λ) *	Mediana	Średnia
Populacja badania EMILIA				
T-DM1	0,8959	0,0302	12	18
Lap+Kap	0,9569	0,0344	8	12
Populacja badania TH3RESA				
T-DM1	0,9404	0,0368	8	12
CTH	1,0179	0,0574	5	6

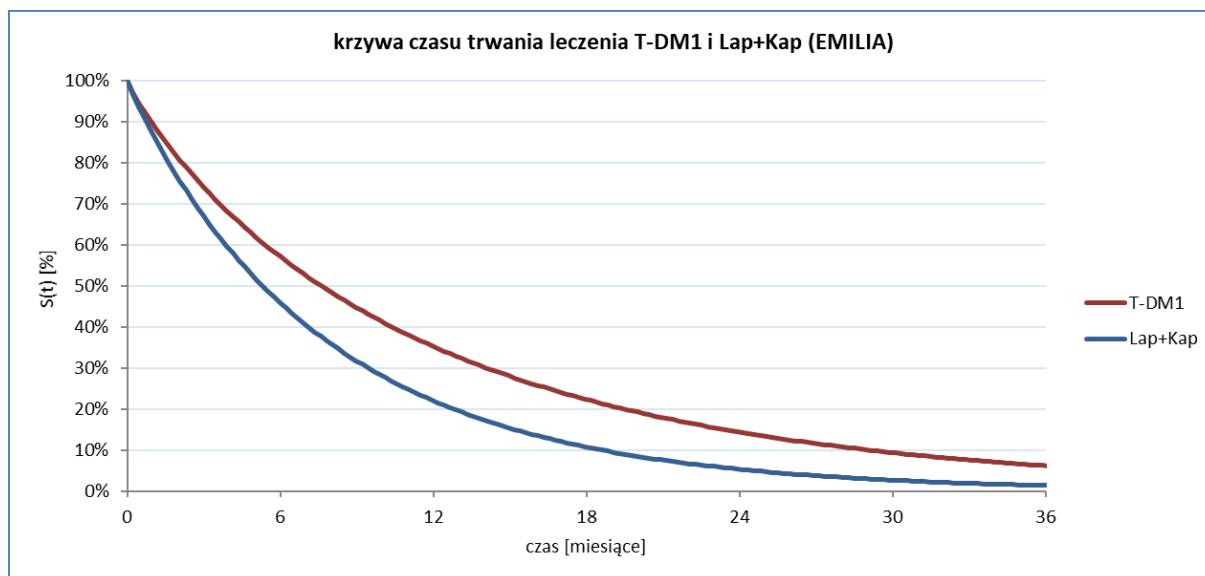
* wartość parametru w skali 1 tygodnia

Ostatecznie, średnia liczba cykli leczenia przypadająca na jednego pacjenta w modelu wyniosła:

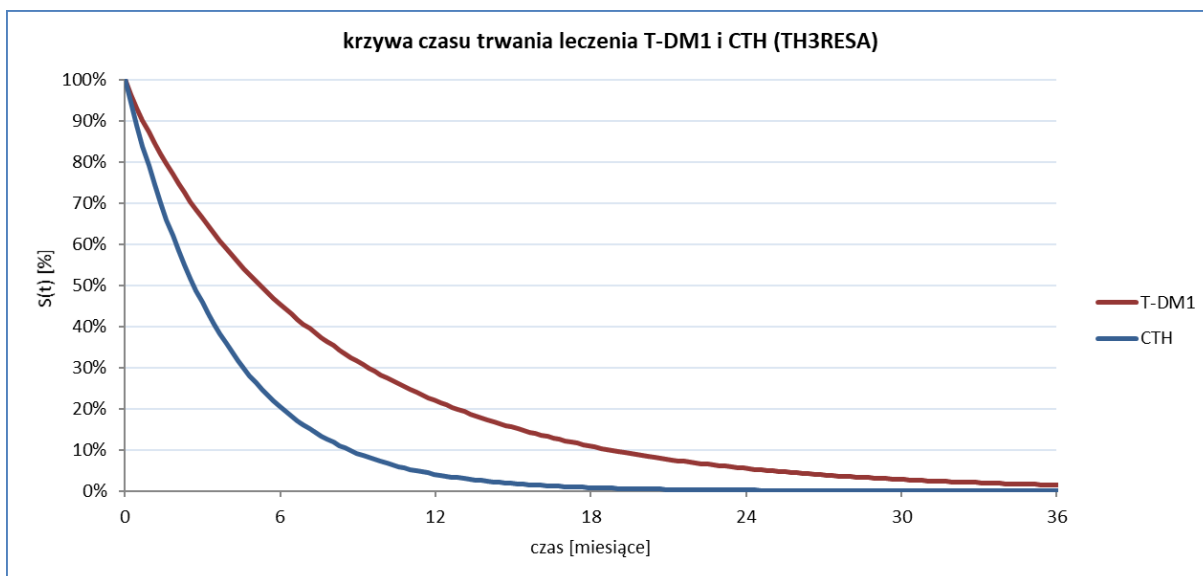
- 18 (T-DM1) i 12 (Lap+Kap) w populacji nie leczonej uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA),
- 12 (T-DM1) i 6 (Lap+Kap) w populacji z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA).

Przebieg krzywych czasu do zakończenia leczenia w porównywanych ramionach modelu przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 2. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i Lap+Kap (populacja badania EMILIA).



Wykres 3. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i CTH w modelu ekonomicznym (populacja badania TH3RESA).



Wartości liczbowe prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia do określonej liczby cykli przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.6.).

Uwzględnienie w modelu BIA rozkładu czasu leczenia – zamiast założenia stałej długości terapii u każdego chorego – umożliwiło bardziej realistyczną prognozę wydatków płatnika na refundację T-DM1.

1.1.7.5. Struktura leczenia w scenariuszach: istniejącym i nowym

Przeptyw populacji leczonych poszczególnymi schematami w scenariuszach istniejącym i nowym modelowano w cyklach 3-tygodniowych, zgodnych z częstotliwością stosowania trastuzumabu emtanzyny. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym BIA (zakładki „ScN.EMILIA”, „ScA.EMILIA”, „ScN.TH3RESA”, „ScA.TH3RESA”).

W modelu BIA uwzględniono wydatki płatnika ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczynają leczenie w latach objętych horyzontem analizy (2018-2022 r.), pominięto natomiast koszty leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w latach poprzedzających zakładane wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® i kontynuowali leczenie w następnych latach. Nieuwzględnienie wydatków w tej grupie chorych nie stanowi ograniczenia analizy, gdyż pacjenci ci w momencie wprowadzenia wnioskowanego programu otrzymują już inną terapię, zatem nie kwalifikują się do zastosowania T-DM1. W konsekwencji, wydatki w tej grupie chorych byłyby identyczne w porównywanych scenariuszach, w związku z czym ich uwzględnienie nie wpływałoby na wydatki inkrementalne analizy wpływu na budżet.

Podsumowując, w pierwszym roku analizy wszystkie uwzględnione wydatki dotyczą leczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w tym roku. W kolejnych latach rozważanego horyzontu, na łączną liczbę leczonych w danym roku składają się pacjenci nowi w danym roku oraz kontynuujący terapię rozpoczętą w poprzednich latach.

W poniższych tabelach przedstawiono zsumowane liczebności roczne nowych pacjentów (rozpoczynających terapię w danym roku), kolejno dla scenariusza istniejącego oraz w wariacie podstawowym scenariusza nowego, łącznie dla populacji uprzednio nie leczonych i leczonych lapatynibem (szczegółową strukturę w podziale na poszczególne subpopulacje przedstawiono w załączniku, zob. Rozdział 3.10.).

Tabela 20. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	0	315	167	481
Rok 2	0	321	170	491
Rok 3	0	327	173	501
Rok 4	0	334	177	511

Tabela 21. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	162	209	111	481
Rok 2	222	175	93	491
Rok 3	251	163	87	501
Rok 4	272	156	83	511

Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej jest jednakowa w obu scenariuszach (481-511 rocznie), przy czym w scenariuszu nowym Kadcyla® przejmuje część udziałów schematu Lap+Kap i CTH, zgodnie z założonym udziałem T-DM1 w pierwszych czterech latach refundacji (zob. Tabela 3).

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

Tabela 22. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentów w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	0	110	42	152
Rok 2	0	194	58	252
Rok 3	0	218	60	278
Rok 4	0	226	61	287

Tabela 23. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych pacjentów w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	61	73	28	162
Rok 2	139	115	33	287
Rok 3	189	116	31	335
Rok 4	221	111	29	361

Średnioroczna liczba terapii w pierwszym roku scenariusza nowego jest ponad dwukrotnie niższa od liczby nowych pacjentów w tym roku, co wynika zarówno z równomiernego wchodzenia pacjentów na terapię w okresie rocznym, jak i możliwości zakończenia terapii po każdym podanym cyklu (zgodnie z krzywą TOT). W kolejnych latach horyzontu, w liczbę średniorocznych terapii wliczane są – poza nowymi pacjentami – cykle leczenia u chorych kontynuujących terapię. W związku z tym proporcja skumulowanej liczby leczonych do liczby rozpoczynających terapię wzrasta z każdym rokiem. Średnioroczna liczba terapii jest wyższa w scenariuszu nowym, co wynika z wyższej skuteczności T-DM1 i w efekcie – dłuższego czasu leczenia T-DM1 w stosunku do Lap+Kap i CTH.

Prognozowaną całkowitą liczbę podanych cykli leczenia w poszczególnych latach horyzontu przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w scenariuszu istniejącym oraz w wariantcie podstawowym scenariusza nowego.

Tabela 24. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba podanych cykli leczenia w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	0	1 981	759	2 741

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 2	0	3 296	980	4 276
Rok 3	0	3 700	1 021	4 721
Rok 4	0	4 073	1 094	5 166

Tabela 25. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba podanych cykli leczenia w danym roku.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 1	1 095	1 314	503	2 912
Rok 2	2 357	1 959	563	4 879
Rok 3	3 209	1 969	524	5 702
Rok 4	3 981	1 998	521	6 500

Analogicznie do średniorocznej liczby terapii, przedstawione liczby podanych cykli obejmują cykle leczenia pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku oraz chorych kontynuujących terapię z lat poprzednich. Liczba wszystkich cykli podanych w populacji docelowej jest wyższa w scenariuszu nowym, co wynika z przeciętnie dłuższego czasu leczenia T-DM1 w stosunku do Lap+Kap i CTH.

Analogiczne prognozy dla skrajnych wariantów udziałowych: minimalnego i maksymalnego w scenariuszu nowym przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.10.).

Uwzględniając założenia dotyczące udziału T-DM1 oraz liczebności populacji docelowej, prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem produktu Kadcyla® wynosi 162 (Rok 1), 222 (Rok 2), 251 (Rok 3) i 272 (Rok 4) w wariantie podstawowym w scenariuszu nowym.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku jest tożsama z oszacowaną liczebnością roczną populacji docelowej (por. Tabela 14). Całkowita roczna liczebność wszystkich leczonych jest wyższa, gdyż obejmuje dodatkowo pacjentów, którzy rozpoczęli terapię we wcześniejszych latach i kontynuowali ją w następnym roku. Przedstawione liczby podanych cykli leczenia, wraz z oszacowaniami kosztów cyklu leczenia poszczególnymi schematami (zob. Rozdział 1.1.10.), stanowią podstawę do obliczenia całkowitych oraz dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z realizacją wnioskowanego programu (zob. Rozdział 1.1.13.).

1.1.8. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Kadcyla®

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się ze wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kadcyla®. Wskazania rejestracyjne do zastosowania T-DM1 obejmują leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie:

- po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub
- u których wystąpił nawrót choroby w trakcie lub przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego.

Wskazania rejestracyjne pokrywają się ze wskazaniami określonymi we wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego (*PPL Kadcyla 2018*). W związku z tym, liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Kadcyla®, jest równa liczebności populacji docelowej oszacowanej w Rozdziale 1.1.7.2.

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

Produkt leczniczy Kadcyla® nie jest obecnie stosowany w Polsce w ramach standardowej ścieżki refundacji (liczba leczonych trastuzumabem emtanzyną jest równa zero).

W dniu 1 grudnia 2017 r. AOTMiT wydał pozytywną opinię odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Kadcyla proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 100 mg; Kadcyla proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji á 160 mg), we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (*AOTMiT 15/2017*).

Dane dotyczące liczby wydanych zgód na leczenie produktem Kadcyla w ramach RPTL jak również liczby pacjentów, którzy aktualnie otrzymują T-DM1 nie są obecnie dostępne. Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy, łączna sprzedaż produktu Kadcyla w ostatnim roku kalendarzowym (2017 r.) wyniosła 85 opakowań fiolek 100 mg oraz 33 opakowania fiolek 160 mg, co odpowiada ok. 55 cyklom leczenia (lub 3-4 pełnym pacjento-terapiom, zależnie od linii leczenia). Należy jednak zaznaczyć, że dane sprzedażowe obejmują także opakowania finansowane spoza budżetu płatnika publicznego, np. nabywane pełnopłatnie przez świadczeniobiorców.

1.1.10. Koszty terapii

W analizie przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi:

- koszty interwencji: leczenie anty-HER2 (trastuzumab emtanzyna, lapatynib + kapecytabina); chemioterapia
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty monitorowania leczenia i diagnostyki;
- koszty leczenia działań niepożądanych 3.-4. stopnia;

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W kalkulacjach zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem po progresji choroby wykorzystano dane pochodzące z bazy danych NFZ dostarczonej na drodze bezpośredniego kontaktu z autorem publikacji dr Adamem Kozierkiewiczem, zawierającej zestawienie kosztów świadczeń dla grupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012 (a więc danych dotyczących rzeczywistego zużycia zasobów opieki zdrowotnej w aktualnie obowiązującej praktyce klinicznej; *Kozierkiewicz 2013*).

Cenę urzędową oraz efektywną produktu Kadcyla® otrzymano od Wnioskodawcy. W kalkulacji kosztów strategii opcjonalnych uwzględniano ceny efektywne leków refundowanych w ramach programów lekowych (lapatynib) oraz katalogu chemioterapii (kapecytabina, substancje czynne wchodzące w skład leczenia z wyboru lekarza). Ceny efektywne obliczono na podstawie rzeczywistej wartości refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie styczeń-wrzesień 2017 roku (*DGL 05/02/2018*). Założono, że koszty oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie i wartości refundacji leków stanowią – w świetle braku innych danych – najbardziej wiarygodne przybliżenie niejawnych instrumentów dzielenia ryzyka.

1.1.10.1. Koszty leków

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono kalkulację kosztów porównywanych interwencji. W obliczeniach zużycia leków uwzględniono parametry powierzchni i masy ciała pacjentów oparte na charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w badaniach *EMILIA* i *TH3RESA*)

Tabela 26. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu (populacja badania EMILIA).

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem EMILIA)		
BSA – powierzchnia ciała [m ²]	■	■
Masa ciała [kg]	■	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EMILIA
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem TH3RESA)		
BSA – powierzchnia ciała [m ²]	■	■
Masa ciała [kg]	■	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA (średnia masa ciała ważona liczebnością grup; źródło: CSR TH3RESA)

Masę ciała wykorzystano do obliczenia zużycia T-DM1, natomiast powierzchnię ciała – do obliczenia zużycia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (zob. Tabela 33).

1.1.10.1.1. Ceny jednostkowe leków

1.1.10.1.1.1. Trastuzumab emtanzyna (Kadcyla)

Produkt Kadcyla® nie jest obecnie refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego. Proponowana przez Wnioskodawcę oficjalna cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia produktu Kadcyla® w wykazie leków refundowanych w programach lekowych, wynosi: ■

■ Kalkulację cen urzędowych w nowej grupie limitowej obejmującej trastuzumab emtanzynę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Oficjalna (urzędowa) cena produktu leczniczego Kadcyla®.

Zawartość substancji czynnej w opakowaniu	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Koszt 1 mg leku [zł]
100 mg	■	■	■	■
160 mg	■	■	■	■

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, koszt opakowania jednostkowego dla płatnika publicznego będzie równy cenie hurtowej brutto tj. ■

■

[Redacted table content]

W celu obliczenia średniego ważonego kosztu za miligram T-DM1 konieczne było wyznaczenie udziałów poszczególnych wielkości fiolek w całkowitym zużyciu trastuzumabu emtanzyny. Udziały te oszacowano odpowiednio na [redacted] na podstawie wielkości sprzedaży poszczególnych fiolek na rynkach europejskich (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; zob. Rozdział 3.5.). Ważone udziałami poszczególnych fiolek koszty jednostkowe trastuzumabu emtanzyny w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Ważony koszt miligrama trastuzumabu emtanzyny w analizie ekonomicznej.

Wariant analizy	koszt T-DM1 [zł / mg]
bez uwzględnienia RSS	[redacted]
z uwzględnieniem RSS	[redacted]

W związku z założeniem finansowania produktu leczniczego Kadcyla® w ramach programu lekowego, świadczeniobiorca nie ponosi kosztu substancji czynnej.

1.1.10.1.1.2. Lapatynib

Lapatynib (produkt leczniczy Tyverb) znajduje się w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9. do MZ 26/02/2018).

W analizie podstawowej, cenę jednostkową lapatynibu przyjęto na poziomie realnej efektywnej ceny oszacowanej na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, publikowanych comiesięcznie przez centralę NFZ w formie Komunikatów DGL.

Koszt jednostki (1 miligrama) substancji czynnej obliczano jako średni ważony koszt refundowanych preparatów zawierających tę substancję, gdzie wagę stanowiła liczba zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018). Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.3.

Tabela 29. Cena jednostkowa lapatynibu: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Lapatynib	0,210089	0,258300

Koszt 1 mg substancji czynnej lapatynib w analizie podstawowej wynosi 0,210089 zł. W analizie wrażliwości cenę jednostkową substancji czynnej lapatynib przyjęto na poziomie limitu finansowania (0,258300 zł/mg), zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 marca 2018 r. (MZ 26/02/2018).

1.1.10.1.1.3. Kapecytabina

Kapecytabina znajduje się w wykazie leków dostępnych w ramach w ramach chemioterapii, m.in. we wskazaniu leczenia raka piersi (załącznik C. do MZ 26/02/2018).

Koszt jednostki (1 miligrama) substancji czynnej obliczano jako średni ważony koszt refundowanych preparatów zawierających tę substancję, gdzie wagę stanowiła liczba zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do października 2017 r. (DGL 05/02/2018). Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.3.

Tabela 30. Cena jednostkowa kapecytabiny: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Kapecytabina	0,003877	0,008807

Koszt 1 mg substancji czynnej kapecytabina wynosi 0,003877 zł. W analizie wrażliwości cenę jednostkową kapecytabiny przyjęto na poziomie limitu finansowania (0,008807 zł/mg), zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych na dzień 1 marca 2018 r. (MZ 26/02/2018).

1.1.10.1.1.4. Substancje czynne wchodzące w skład CTH z wyboru lekarza

W poniższej tabeli przedstawiono średnie (ważone liczbą zrefundowanych miligramów w okresie od stycznia do października 2017 r.; DGL 05/02/2018) ceny efektywne za miligram substancji czynnych stosowanych w chemioterapii drugiej i kolejnych linii zaawansowanego raka piersi. Szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w Rozdziale 3.3. Schematy CTH stosowane w rozważanym wskazaniu, określone w oparciu o Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi” (PTOK 2014), omówiono w kolejnym rozdziale (zob. Rozdział 1.1.10.1.2.).

Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach CTH 2+ linii w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [zł/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL)	Oficjalna (na podstawie cen urzędowych)
Kapecytabina	0,003877	0,008807
Winorelbina (iv)	2,180362	2,268000
Winorelbina (po)	9,161181	9,165769
5-fluorouracyl	0,013466	0,014833
Docetaksel	0,750126	3,588394
Paklitaksel	0,358958	0,790120
Gemcytabina	0,047911	0,102505
Karboplatyna	0,230581	0,254973

W analizie podstawowej, koszty CTH obliczano w oparciu o ceny efektywne pochodzące z komunikatu DGL, natomiast w analizie wrażliwości – na podstawie urzędowych limitów (MZ 26/02/2018).

1.1.10.1.2. Schematy dawkowania leków

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania trastuzumabu emtanzyny i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, stosowanych w terapii anty-HER2 pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, leczonych uprzednio taksanem i trastuzumabem.

Tabela 32. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (leczenie anty-HER2).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Długość cyklu
Trastuzumab emtanzyna	3,6 mg/kg	Co 3 tygodnie w formie wlewu dożylnego	21 dni
Kapecytabina + lapatynib	Kapecytabina: 2 000 mg/m ² Lapatynib: 1 250 mg	W dniach 1-14 w cyklach 21-dniowych Codziennie do wystąpienia progresji choroby lub poważnych działań niepożądanych	21 dni

Schemat dawkowania produktu leczniczego Kadcyla® jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Kadcyla*), projektem opisu programu lekowego z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny (*PPL Kadcyla 2018*), oraz dawkowaniem T-DM1 w badaniu *EMILIA*.

Schemat podawania terapii skojarzonej kapecytabiny i lapatynibu określono w oparciu o aktualnie obowiązujący program leczenia raka piersi (*MZ 26/02/2018*). Dawkowanie to jest także zgodne ze stosowanym w badaniu *EMILIA* (*Verma 2012*).

Schematy CTH (wielo- lub jednolekowej) stosowane w uogólnionym raku piersi przedstawia Tabela 33. Wyboru schematów dokonano w oparciu o „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Rak piersi”, ograniczając się do schematów wskazanych w *Zaleceniach* jako stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia (*PTOK 2014*).

Tabela 33. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Długość cyklu
NF (schemat 1)	Winorelbina (VRB): 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	5-fluorouracyl (FU): 500 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
NF (schemat 2)	Winorelbina (VRB): 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14	
DC	Docetaksel (DXL): 75 mg/m ²	Dzień 1.	21 dni
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14	
PG	Paklitaksel (PXL): 175 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Gemcytabina (GEM): 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
KG	Karboplatyna: AUC2 *	Dzień 1. i 8.	21 dni
	Gemcytabina (GEM): 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	
Kapecytabina	Kapecytabina: 2 500 mg/m ²	2 dawki x 1 250 mg/m ² , dzień 1-14	21 dni

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Długość cyklu
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB): 25-30 mg/m ²	W dniach 1-14	21 dni
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB): 60-80 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	21 dni

* co odpowiada średniej dawce 186 mg; obliczono za pomocą formuły Calverta, przy założeniu: średniego wieku 53,6 lat i masy ciała [redacted] kg (na podst. charakterystyki wyjściowej w badaniu TH3RESA) oraz poziomu stężenia kreatyniny 1,02 mg/dl (Chauhan 2016)

Stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej wiąże się z toksycznością, prowadzącą często do konieczności redukcji planowanych dawek leków, opóźnień oraz przerw w podawaniu kolejnych cykli. W konsekwencji, rzeczywiste zużycie substancji czynnych jest zazwyczaj niższe od zaplanowanego. Redukcja planowanego zużycia chemioterapii wyrażana jest standardowo parametrem względnej intensywności dawki (RDI, z ang. *relative dose intensity*). Możliwość redukcji dawki trastuzumabu emtanzyny w przypadku wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych wskazano zarówno w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kadcyla® jak i w projekcie opisu programu lekowego z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny (PPL Kadcyla 2018). Co więcej zgodnie z przyjętym sposobem rozliczania substancji czynnych w programach lekowych, świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części leku nie podlegają rozliczeniu (NFZ 03/2018).

Z tego względu w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założenia w modelu dawek rzeczywistych porównywanych leków. W poniższej tabeli przedstawiono średnie dawki leków stosowanych w schematach T-DM1 i Lap+Kap w badaniu EMILIA oraz T-DM1 w badaniu TH3RESA. Z uwagi na brak danych dotyczących intensywności dawki substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii z wyboru lekarza, RDI dla wszystkich schematów CTH przyjęto na poziomie kapecytabiny w badaniu EMILIA [redacted]

Tabela 34. Średnia podana dawka substancji czynnych w badaniach RCT.

Badanie	Schemat	Średnia dawka w pojedynczym podaniu *
EMILIA	Trastuzumab emtanzyna	[redacted]
	Lap+Kap	[redacted]
TH3RESA	Trastuzumab emtanzyna	[redacted]

* Źródło: Pełny raport kliniczny z badań EMILIA (CSR EMILIA) i TH3RESA (CSR TH3RESA)

** Obliczono jako iloczyn dawki planowej (3,6 mg/kg) i średniej intensywności dawki T-DM1 (96,1%; CSR TH3RESA)

Zużycie leków w miligramach obliczano w oparciu o średnią powierzchnię ciała (substancje stosowane w ramach CTH) oraz masę ciała chorych (T-DM), przyjęte na poziomie odpowiednio [redacted]

██████████ w populacji nieleczonej uprzednio lapatynibem (populacja *EMILIA*) oraz ██████████ w populacji z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja *TH3RESA*; zob. Rozdział 1.1.10.1.).

1.1.10.1.3. Koszt cyklu leczenia

W poniższych tabelach przedstawiono kalkulację kosztów leczenia z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi w przeliczeniu na pojedynczy cykl leczenia, przeprowadzoną w oparciu o:

- wyceny jednostkowe substancji czynnych (Tabela 28 - Tabela 31);
- dawkowanie leków w poszczególnych schematach (Tabela 32, Tabela 33);
- charakterystyki wyjściowe pacjentów, powiązane z wielkością dawki (Rozdział 1.1.10.1.),

kolejno dla populacji badania *EMILIA* i populacji badania *TH3RESA*. Koszt cyklu chemioterapii z wyboru lekarza obliczono jako średnią z kosztów cyklu poszczególnych schematów CTH stosowanych w leczeniu 2. i kolejnych linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Tabela 35. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi (populacja badania *EMILIA*).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna	3,60 mg/kg	1	██████████	██████████	██████████
Lap+Kap	Lapatynib	1 250 mg	21	26 250,00	0,2101	5 514,82 zł
	Kapecytabina	2 000 mg/m ²	14	48 797,62	0,0039	189,18 zł
	RAZEM	-	-	-	-	5 704,01 zł

* w oparciu o schematy dawkowania przedstawione w Tabeli 32;

Tabela 36. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi (populacja badania *TH3RESA*).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna	3,60 mg/kg	1	██████████	██████████	██████████
Chemioterapia z wyboru lekarza						
NF (schemat 1)	Winorelbina (VRB)	25 mg/m ²	2	85,90 mg	2,1804	187,30 zł

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka / 1 podanie	Liczba podań / cykl *	Zużycie / cykl [mg] **	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt / cykl [zł]
	5-fluorouracyl (FU)	500 mg/m ²	2	1 718,03 mg	0,0135	23,14 zł
	RAZEM	-	-	-		210,43 zł
NF (schemat 2)	Winorelbina (VRB)	25 mg/m ²	2	85,90 mg	2,1804	187,30 zł
	Kapecytabina	950 mg/m ²	28	45 699,47 mg	0,0039	177,17 zł
	RAZEM	-	-	-		364,47 zł
DC	Docetaksel (DXL)	75 mg/m ²	1	128,85 mg	0,7501	96,66 zł
	Kapecytabina	950 mg/m ²	28	45 699,47 mg	0,0039	177,17 zł
	RAZEM	-	-	-		273,83 zł
PG	Paklitaksel (PXL)	175 mg/m ²	1	300,65 mg	0,3590	107,92 zł
	Gemcytabina (GEM)	1 250 mg/m ²	2	4 295,06 mg	0,0479	205,78 zł
	RAZEM	-	-	-		313,70 zł
KG	Karboplatyna	186 mg	2	372,00 mg	0,2306	85,78 zł
	Gemcytabina (GEM)	1 250 mg/m ²	2	4 295,06 mg	0,0479	164,63 zł
	RAZEM	-	-	-		250,40 zł
Kapecytabina	Kapecytabina	2 500 mg/m ²	14	60 130,88 mg	0,0039	233,12 zł
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB)	27,5 mg/m ²	2	94,49 mg	2,1804	206,03 zł
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB)	70 mg/m ²	2	240,52 mg	9,1612	2 203,48 zł
Chemioterapia z wyboru lekarza - średnia						506,93 zł

* w oparciu o schematy dawkowania przedstawione w *PTOK 2014* (zob. także Tabela 33);

** przy założeniu masy ciała równej [redacted] (na podst. charakterystyki populacji badania TH3RESA).

Koszt nabycia produktu leczniczego Kadcyla® w przeliczeniu na pojedynczy 3-tygodniowy cykl leczenia wynosi [redacted]. Koszt leków wchodzących w skład schematu Lap+Kap wynosi 5,7 tys. zł, natomiast średni koszt chemioterapii z wyboru lekarza oszacowano na 0,5 tys. zł w 21-dniowym cyklu. Koszty leków naliczono w modelu w okresie pozostawania chorych w terapii, wyznaczonym zgodnie z przebiegiem krzywej czasu do zakończenia leczenia (TOT) (zob. Rozdział 1.1.7.4.2.)

1.1.10.2. Koszt podania leków

Dawkę początkową produktu leczniczego Kadcyla® należy podawać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 90 minut po pierwszym

wlewie, gdyż może wystąpić gorączka, dreszcze lub inne reakcje związane z infuzją. Należy ściśle monitorować miejsce wkłucia ze względu na możliwość podskórnego przenikania produktu leczniczego podczas podawania. Jeśli wcześniejszy wlew leku był dobrze tolerowany, kolejne dawki trastuzumabu emtanzyny można podawać w 30-minutowych wlewach. Pacjenci powinni być obserwowani w trakcie infuzji i przez co najmniej 30 minut po jej zakończeniu. W przypadku schematu kapecytabina + lapatynib leki należy podawać doustnie.

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 125/2017) oraz „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 54/2017), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 37. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem (i/lub) przepisaniem leków stosowanych w zaawansowanym raku piersi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe (zał. 1k do NFZ 125/2017)		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1e do NFZ 54/2017)		
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	540,80
5.08.05.0000172	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	162,24
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56

W analizie podstawowej przyjęto, że podanie leków we wlewie dożylnym wymaga jednego dnia hospitalizacji, rozliczanego poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” dla leków stosowanych w programie lekowym (T-DM1) lub „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A” dla schematów stosowanych w chemioterapii (dożylna CTH z wyboru lekarza).

W przypadku doustnej CTH z wyboru lekarza (monoterapia kapecytabiną lub winorelbiną p.o.) naliczono jedno świadczenie „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” w 21-dniowym cyklu.

Na podstawie powyższego oraz uwzględniając schematy chemioterapii stosowanej w 2. i kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka piersi (zob. Tabela 33) oszacowano, że w trakcie jednego 21-dniowego cyklu CTH realizowanych jest przeciętnie 1,38 świadczeń hospitalizacji jednodniowej oraz 0,25 porad ambulatoryjnych (szczegóły w Rozdziale 3.4.). Przeciętny koszt podania CTH w jednym cyklu wynosi zatem 547,56 zł ($1,38 \times 378,56 \text{ zł} + 0,25 \times 108,16 \text{ zł}$).

W związku z niejednoznacznością rzeczywistego sposobu rozliczania świadczeń związanych z przepisaniem i podaniem schematu Lap+Kap w programie, przeanalizowano bazę danych NFZ zawierającą zestawienie kosztów wszystkich świadczeń refundowanych przez NFZ w grupie 2 385 chorych na raka piersi w okresie od stycznia 2009 do końca lipca 2012 r. (Kozierkiewicz 2013). Analizę bazy danych NFZ i przedstawione poniżej obliczenia wykonano pierwotnie na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet refundacji leku Perjeta® (MAHTA 2013, MAHTA 2013a).

Na podstawie historii leczenia pacjentów stosujących lapatynib oszacowano odsetki pacjentów, u których podanie schematu Lap+Kap rozliczano w ramach świadczeń ambulatoryjnych lub hospitalizacji. Ustalono, że przeciętny chory otrzymywał lapatynib w 42% przypadków w warunkach ambulatoryjnych oraz w 58% w ramach hospitalizacji. Na tej podstawie, średni koszt podania Lap+Kap obliczono jako ważony koszt świadczeń „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” i „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, gdzie wagi stanowiły odsetki rozliczeń podania Lap+Kap w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. Koszt ten wyniósł 327,72 zł ($42\% \times 108,16 \text{ zł} + 58\% \times 486,72 \text{ zł}$).

Podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na 21-dniowy cykl leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Koszt podania leków w 21-dniowym cyklu.

Schemat leczenia	Koszt / 21 dni [zł]	Źródło oszacowania
T-DM1	486,72	W oparciu o wycenę świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”
Lap+Kap	327,72	W oparciu o wycenę świadczeń „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (58% przypadków) i „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (42% przypadków; na podst. analizy bazy <i>Kozierkiewicz 2013</i>)
CTH z wyboru lekarza	547,56	W oparciu o wycenę świadczeń „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (0,25 świadczeń/cykl) i „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A” (1,38 świadczeń / cykl)

Koszty podania leków naliczono w modelu w okresie pozostawiania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 1.1.7.4.2.).

1.1.10.3. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W związku z faktem, że leczenie chorych w rozważanym wskazaniu odbywa się w ramach programów lekowych (aktualnie realizowany program leczenia raka piersi z udziałem trastuzumabu, pertuzumabu oraz lapatynibu – załącznik B.9. do MZ 26/02/2018, oraz wnioskowany program leczenia zaawansowanego raka piersi z zastosowaniem trastuzumabu emtanzyny – PPL *Kadcyla 2018*), koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia zostały zakwalifikowane jako Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka piersi. Zgodnie z załącznikiem 1I do Zarządzenia Nr 125/2017 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, ryczałt za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi wynosi 2 758,08 zł w skali jednego roku leczenia. Koszty rocznego ryczałtu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi (NFZ 03/2018).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Całkowity koszt świadczenia [zł]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi	2 758,08	1	2 758,08

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w projekcie programu lekowego z zastosowaniem T-DM1 (*PPL Kadcyla 2018*) nie różni się zasadniczo od diagnostyki w ramach aktualnego programu leczenia zaawansowanego raka piersi z udziałem trastuzumabu, pertuzumabu i lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, przyjęto za zasadne założenie jednakowego kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i schematem Lap+Kap. Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest

rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (NFZ 114/2017). W przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl leczenia, koszt ten wynosi 158,58 zł.

W przypadku schematów chemioterapii z wyboru lekarza, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia mogą być rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (załącznik 1j do NFZ 54/2017), rozliczane co miesiąc (lub alternatywnie co 3 miesiące z rozliczeniem 3-krotności świadczenia). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi 270,40 zł, co odpowiada kwocie 186,56 zł w przeliczeniu na 21-dniowy cykl leczenia (zob. Tabela 40).

Tabela 40. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 54/2017).

Świadczenie	Wycena punktowa	Wycena punktu [zł]	Łączny koszt [zł/miesiąc]	Koszt na 21-dniowy cykl [zł]
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1	270,40	186,56

Koszty monitorowania i diagnostyki naliczono w modelu w okresie pozostawania chorych na terapii, wyznaczonym krzywą czasu do zakończenia leczenia (zob. Rozdział 1.1.7.4.2.).

1.1.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia

W analizie kosztów uwzględniono działania niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia, w przypadku których zaobserwowano różnicę w częstości występowania między T-DM1 a komparatorami (Lap+Kap w populacji uprzednio nie leczonej lapatynibem i CTH w populacji z progresją po leczeniu lapatynibem), rozumianą jako różnicę istotną statystycznie w analizie klinicznej, lub – zgodnie z kryterium istotności w publikacji badania TH3RESA (Krop 2017) – bezwzględną różnicę w częstości AE między grupami ≥ 3 p.p. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń zaczerpnięto odpowiednio z badań EMILIA i TH3RESA, wykorzystując dane o odsetkach pacjentów z działaniami niepożądanymi przedstawione w najbardziej aktualnych publikacjach (odpowiednio Diéras 2017 i Krop 2017), natomiast koszty leczenia jednostkowych epizodów zaczerpnięto z literatury lub określono poprzez przyporządkowanie do odpowiednich grup zgodnie z systemem Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) zakładając, że działania niepożądane ≥ 3 stopnia wymagają hospitalizacji.

1.1.10.4.1. Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem EMILIA)

W poniższej tabeli zestawiono odsetki chorych z badania EMILIA, u których wystąpiły uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia.

Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap (Diéras 2017).

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem		Odsetek pacjentów ze zdarzeniem	
	T-DM1 (N=490)	Lap+Kap (N=488)	T-DM1	Lap+Kap
Biegunka	9	103	1,8%	21,1%
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0	87	0,0%	17,8%
Wymioty	5	24	1,0%	4,9%
Zatorowość płucna	0	9	0%	1,8%
Neuropatia obwodowa	9	1	1,8%	0,2%
Nudności	4	13	0,8%	2,7%
Zapalenie błon śluzowych	1	11	0,2%	2,3%
Trombocytopenia	70	2	14,3%	0,4%
Zwiększona aktywność AST	22	7	4,5%	1,4%

Koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli wraz ze źródłem oszacowania. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy asparaginianowej, gdyż zdarzenie to ma charakter laboratoryjny i nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji.

Tabela 42. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Biegunka	2 984,34 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 2 984,34 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 077,35 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa J49 - <i>Łagodne choroby dermatologiczne</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Wymioty	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 2 984,34 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]
Zatorowość płucna	4 669,05 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa D16 - <i>Zator płuczny</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Neuropatia obwodowa	1 998,59 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa A31 - <i>Choroby nerwów obwodowych</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Nudności	2 948,95 zł	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS) 2 984,34 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]
Zapalenie błon śluzowych	975,27 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa C57 - <i>Inne choroby gardła, uszu i nosa</i> , w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Trombocytopenia	2 137,80 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 (liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji

Ostatecznie, średnie koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) przypadające na jednego leczonego danym schematem terapii, obliczano jako sumę iloczynów częstości i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zob. Tabela 43).

Tabela 43. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).

Zdarzenie niepożądane	Koszt / 1 epizod [zł]	Częstość AE		Koszt / pacjenta [zł]	
		T-DM1	Lap+Kap	T-DM1	Lap+Kap
Biegunka	2 984,34 zł	1,8%	21,1%	54,81 zł	629,89 zł
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 077,35 zł	0,0%	17,8%	0,00 zł	192,07 zł
Wymioty	2 984,34 zł	1,0%	4,9%	30,45 zł	146,77 zł
Zatorowość płucna	4 669,05 zł	0,0%	1,8%	0,00 zł	86,11 zł
Neuropatia obwodowa	1 998,59 zł	1,8%	0,2%	36,71 zł	4,10 zł
Nudności	2 984,34 zł	0,8%	2,7%	24,36 zł	79,50 zł
Zapalenie błon śluzowych	975,27 zł	0,2%	2,3%	1,99 zł	21,98 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł	14,3%	0,4%	305,40 zł	8,76 zł
Całkowity koszt leczenia AEs				453,73 zł	1 169,18 zł

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych, przypadające na jednego pacjenta, wynoszą 453,73 zł (T-DM1) oraz 1 169,18 zł (Lap+Kap). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia (nie jest to zatem koszt cykliczny).

1.1.10.4.2. Pacjenci z progresją po uprzednim leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem TH3RESA)

W poniższej tabeli zestawiono odsetki chorych z badania TH3RESA, u których wystąpiły uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia.

Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs TPC (Krop 2017).

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów ze zdarzeniem		Odsetek pacjentów ze zdarzeniem	
	T-DM1 (N=403)	TPC (N=184)	T-DM1	TPC
Gorączka neutropeniczna	1	7	0,2%	3,8%
Neutropenia	10 (st. 3-4), w tym 3 (st. 4)	29 (st. 3-4), w tym 9 (st. 4)	2,5% (st. 3-4) 0,7% (st. 4)	15,8% (st. 3-4) 4,9% (st. 4)
Leukopenia	2	5	0,5%	2,7%
Krwotok	17	1	4,2%	0,5%
Biegunka	3	8	0,7%	4,3%
Trombocytopenia	24	5	6,0%	2,7%

Koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli wraz ze źródłem oszacowania.

Tabela 45. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Neutropenia	6 022,19 zł (st. 4; brak kosztu w przypadku st. 3)	Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii <i>Zdrowie</i> = 1,043; w okresie od 2013 r. do 2017 r. według danych GUS) $6\,022,19\text{ zł} = 5\,771,29\text{ zł} [\text{Ługowska 2012}] \times 1,043$ [CPI z okresu 2013-2017]
Gorączka neutropeniczna	6 022,19 zł	Przyjęto koszty jak w leczeniu neutropenii stopnia 4

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Leukopenia	2 137,80 zł	<p>Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx):</p> <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji
Krwotok	2 295,84 zł	Średnia wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx): grupa F66 - Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze, w ramach której możliwe jest rozliczenie leczenia zdarzenia
Biegunka	2 984,34 zł	<p>Przyjęto wartość z publikacji Ługowska 2012, korygując wartość do poziomu odpowiadającego 2017 r. (wykorzystano indeksy cen i towarów w kategorii Zdrowie = 1,043; w okresie od 2012 r. do 2016 r. według danych GUS)</p> <p>2 984,34 zł = 2 860 zł [Ługowska 2012] × 1,043 [CPI z okresu 2013-2017]</p>
Trombocytopenia	2 137,80 zł	<p>Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx):</p> <ul style="list-style-type: none"> S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji

Ostatecznie, średnie koszty leczenia działań niepożądanych (AEs) przypadające na jednego leczonego danym schematem terapii, obliczono jako sumę iloczynów częstości i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zob. Tabela 46).

Tabela 46. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs CTH).

Zdarzenie niepożądane	Koszt / 1 epizod [zł]	Częstość AE		Koszt / pacjenta [zł]	
		T-DM1	CTH	T-DM1	CTH
Gorączka neutropeniczna	6 022,19 zł	0,2%	3,8%	14,94 zł	229,11 zł
Neutropenia	6 022,19 zł	0,7% *	4,9% *	44,83 zł	294,56 zł
Leukopenia	2 137,80 zł	0,5%	2,7%	10,61 zł	58,09 zł
Krwotok	2 295,84 zł	4,2%	0,5%	96,85 zł	12,48 zł
Biegunka	2 984,34 zł	0,7%	4,3%	22,22 zł	129,75 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł	6,0%	2,7%	127,31 zł	58,09 zł
Całkowity koszt leczenia AEs				316,76 zł	782,08 zł

* zgodnie z Ługowska 2012 uwzględniono jedynie koszt AEs st. 4

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych, przypadające na jednego pacjenta, wynoszą 316,76 zł (T-DM1) oraz 782,08 zł (CTH). Koszty te naliczono w modelu jednokrotnie, gdyż obejmują one leczenie działań niepożądanych występujących w całym okresie leczenia (nie jest to zatem koszt cykliczny).

1.1.10.5. Koszty cyklu leczenia – zestawienie zbiorcze

Zestawienie zbiorcze cyklicznych kosztów leczenia z zastosowaniem uwzględnionych technologii opcjonalnych, w podziale na status wcześniejszego stosowania lapatynibu, zawiera Tabela 47.

Tabela 47. Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia.

Interwencja	Koszt leków / cykl 21-dn. [zł]	Koszt podania / cykl 21-dn. [zł]	Koszt diagnostyki i monit. / cykl 21-dn. [zł]	Koszt zdarzeń niepożądanych [zł] (jedorazowy)
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
T-DM1	██████████	486,72	158,58	453,73
Lap+Kap	5 704,01	327,72	158,58	1 169,18
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
T-DM1	██████████	486,72	158,58	316,76
CTH	506,93	547,56	186,56	782,08

Koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania naliczane były w każdym 21-dniowym cyklu leczenia, natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia naliczono jednorazowo w miesiącu rozpoczęcia leczenia.

1.1.11. Podsumowanie danych wejściowych modelu

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

Tabela 48. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry dotyczące oszacowania populacji docelowej dla T-DM1 i przepływu chorych w programie		
Roczna liczebność populacji docelowej:	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): 315 (Rok 1); 321 (Rok 2); 327 (Rok 3); 334 (Rok 4)	Oszacowanie na podstawie danych NFZ o zużyciu lapatynibu, danych z badania EMILIA oraz publikowanych i niepublikowanych danych epidemiologicznych (zob. Tabela 11)

Parametr	Wartość	Źródło
	Pacjenci z progresją po terapii Lap (populacja TH3RESA): 167 (Rok 1); 170 (Rok 2); 173 (Rok 3); 177 (Rok 4)	Oszacowanie na podstawie danych NFZ o zużyciu lapatynibu, analizy bazy danych NFZ (Kozierkiewicz 2013) oraz danych z badania TH3RESA (zob. Tabela 12)
	łącznie: 481 (Rok 1); 491 (Rok 2); 501 (Rok 3); 511 (Rok 4)	Suma powyższych (wartości zaokrąglone do liczb całkowitych)
Udział T-DM1 w scenariuszu nowym	██████████	Prognoza na podstawie danych z rynków europejskich (dane otrzymane od Wnioskodawcy)
Czas leczenia	T-DM1, Lap+Kap, CTH – zgodnie z przebiegiem krzywych Weibulla czasu przebywania na leczeniu (TOT)	krzywe TOT na podstawie badań EMILIA i TH3RESA; szczegóły: Rozdział 1.1.7.4.2. oraz Kadcyla AE 2018
Tempo włączenia chorych do leczenia	Równomiernie w każdym miesiącu roku kalendarzowego	Założenie uzasadnione faktem, że populacja docelowa obejmuje chorych diagnozowanych na bieżąco z progresją choroby, natomiast populacja zastana chorych oczekujących na terapię w tym przypadku nie występuje
Aktualne udziały obecnie stosowanych schematów w populacji docelowej	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): Lap+Kap (100%) Pacjenci z progresją po terapii Lap (populacja TH3RESA): CTH (100%)	Na podst. obowiązującego programu lekowego (załącznik B.9. do MZ 26/02/2018) oraz PTOK 2014
Parametry dotyczące oszacowania kosztów jednostkowych i zużytych zasobów		
Masa ciała pacjentów	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): ██████████	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EMILIA
	Pacjenci leczeni uprzednio Lap (populacja TH3RESA): ██████████	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA
Powierzchnia ciała pacjentów	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): ██████████	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu EMILIA
	Pacjenci leczeni uprzednio Lap (populacja TH3RESA): ██████████	charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu TH3RESA
Dawki leków	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): T-DM1: 3,60 mg/kg Lapatynib: 1 250 mg Kapecytabina: 2 000 mg/m ²	badanie EMILIA, PPL Kadcyla 2018, MZ 26/02/2018
	Pacjenci leczeni uprzednio Lap (populacja TH3RESA): T-DM1: 3,60 mg/kg CTH: zob. Tabela 33	badanie TH3RESA, PPL Kadcyla 2018, PTOK 2014

Parametr	Wartość	Źródło
	T-DM1: Analiza bez uwzględnienia RSS: ██████████ Analiza z uwzględnieniem RSS: ██████████	Na podst. informacji uzyskanej od Zamawiającego (proponowanej ceny zbytu netto i instrumentu RSS) oraz struktury zużycia fiolek 100 mg i 160 mg (odpowiednio ██████████) w innych krajach europejskich
ceny jednostkowe leków [zł/mg]	Lapatynib: 0,210089 zł Kapecytabina: 0,003877 zł Winorelbina (iv): 2,180362 zł Winorelbina (po): 9,161181 zł 5-fluorouracyl: 0,013466 zł Docetaksel: 0,750126 zł Paklitaksel: 0,358958 zł Gemcytabina: 0,047911 zł Karboplatyna: 0,230581 zł	DGL 05/02/2018 (zob. Rozdział 3.3.)
Koszt podania / przepisania leków w 21-dniowym cyklu	T-DM1: 440,58 zł Lap+Kap: 327,72 zł CTH: 547,56 zł	Na podst. zał. 1k do NFZ 125/2017, zał. 1e do NFZ 54/2017
Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia w 21-dniowym cyklu	T-DM1: 158,58 zł Lap+Kap: 158,58 zł CTH: 186,56 zł	Na podst. zał. 1l do NFZ 125/2017, zał. 1j do NFZ 54/2017
Koszty działań niepożądanych / pacjenta	Pacjenci nie leczeni uprzednio Lap (populacja EMILIA): T-DM1: 453,73 zł Lap+Kap: 1 169,18 zł	częstość działań niepożądanych – badanie EMILIA (Diéras 2017); koszty jednostkowe epizodów – w oparciu o statystyki JGP oraz dane z literatury (Ługowska 2012)
	Pacjenci leczeni uprzednio Lap (populacja TH3RESA): T-DM1: 316,76 zł CTH: 782,08 zł	częstość działań niepożądanych – badanie TH3RESA (Krop 2017); koszty jednostkowe epizodów – w oparciu o statystyki JGP oraz dane z literatury (Ługowska 2012)

1.1.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2018. Udziały w rynku poszczególnych schematów przyjęto analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Koszty cyku leczenia z uwzględnieniem rzeczywistych (efektywnych) cen substancji czynnych. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w roku 2018 wynosi 475 (w tym 310 otrzymujących Lap+Kap i 164 – CTH, zgodnie z oszacowaniem populacji docelowej na bieżący rok (zob. Tabela 13). Ponieważ w BIA nie modelowano szczegółowo przepływu populacji w latach 2018 r. i wcześniejszych, oszacowanie aktualnych wydatków przeprowadzono w uproszczony sposób w oparciu o koszty pacjento-terapii, zakładając średni czasu leczenia Lap+Kap równy 12 cykli 3-tygodniowych (zgodnie ze średnim czasem leczenia Lap+Kap w Polsce, wynoszącym 8,2 mies.) oraz 6 cykli CTH (zgodnie ze średnim czas trwania leczenia TPC w badaniu TH3RESA). Oszacowane w ten sposób wydatki budżetowe wynoszą około 24,8 mln zł, z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania leków, monitorowania, diagnostyki i leczenia działań niepożądanych. Wyniki szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki w 2018 r. [zł]
RAZEM, w tym:	24 771 662
Koszty leków – Kadcyla®	0
Inne leki (Lap, CTH)	21 744 401
Podanie leków	1 761 008
Diagnostyka / monitorowanie	774 729
Leczenie AE 3/4 st.	491 524

1.1.13. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono oddzielnie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w wariantach podstawowym (zob. Rozdział 1.1.13.1.) oraz w wariantach analizy wrażliwości (Rozdział 1.1.13.2.), spośród których określono następnie warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 02/04/2012), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a proponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną trastuzumabu emtanzyny.

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

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji T-DM1 w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Kadcyla®;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi z udziałem T-DM1 (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Kadcyla®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Kadcyla®.

1.1.13.1. Wariant podstawowy

1.1.13.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
T-DM1	██████████	0	██████████
Lap+Kap	██████████	12 633 786	██████████
CTH	██████████	1 072 799	██████████
Razem	██████████	13 706 585	██████████
Rok 2			
T-DM1	██████████	0	██████████
Lap+Kap	██████████	20 777 241	██████████
CTH	██████████	1 348 976	██████████
Razem	██████████	22 126 217	██████████
Rok 3			
T-DM1	██████████	0	██████████
Lap+Kap	██████████	23 284 877	██████████
CTH	██████████	1 402 992	██████████
Razem	██████████	24 687 869	██████████
Rok 4			
T-DM1	██████████	0	██████████
Lap+Kap	██████████	25 600 730	██████████
CTH	██████████	1 495 695	██████████
Razem	██████████	27 096 425	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio ██████████ w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

1.1.13.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
T-DM1	23 055 901	0	23 055 901
Lap+Kap	8 376 486	12 633 786	-4 257 300
CTH	711 290	1 072 799	-361 509
Razem	32 143 676	13 706 585	18 437 092
Rok 2			
T-DM1	49 600 471	0	49 600 471
Lap+Kap	12 334 373	20 777 241	-8 442 868
CTH	771 193	1 348 976	-577 784
Razem	62 706 036	22 126 217	40 579 819
Rok 3			
T-DM1	67 559 362	0	67 559 362
Lap+Kap	12 380 399	23 284 877	-10 904 477
CTH	717 524	1 402 992	-685 468
Razem	80 657 286	24 687 869	55 969 417
Rok 4			
T-DM1	83 816 215	0	83 816 215
Lap+Kap	12 549 332	25 600 730	-13 051 398
CTH	711 324	1 495 695	-784 370
Razem	97 076 872	27 096 425	69 980 447

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **18,4 mln zł**, **40,6 mln zł**, **56,0 mln zł** oraz **70,0 mln zł** w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną trastuzumabu emtanzyny.

Szczegółowe wyniki analizy w podziale na linię leczenia (pacjenci uprzednio nieleczeni lapatynibem – populacja badania *EMILIA* oraz pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem – populacja badania *TH3RESA*) przedstawiono w załączniku (odpowiednio w Rozdziale 3.1.2. i Rozdziale 3.2.2.).

1.1.13.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki BIA zmiany następujących parametrów modelu (zob. Tabela 54):

Tabela 54. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości BIA.

Zmienny parametr	Wariant podstawowy	Wariant AW	Źródło oszacowania w AW
Udziały terapii T-DM1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ceny jednostkowe leków	Realne wartości refundacji (z komunikatów NFZ): Lap: 0,210089 zł/mg, Kap: 0,003877 zł/mg VRB (iv): 2,180362 zł/mg, VRB (po): 9,161181 zł/mg, FU: 0,013466 zł/mg, DXL: 0,750126 zł/mg, PXL: 0,358958 zł/mg, GEM: 0,047911 zł/mg, Karboplatyna: 0,230581 zł/mg,	Urzędowe (limity finansowania z obwieszczenia MZ) Lap: 0,258300 zł/mg, Kap: 0,008807 zł/mg VRB (iv): 2,268000 zł/mg, VRB (po): 9,165769 zł/mg, FU: 0,014833 zł/mg, DXL: 3,588394 zł/mg, PXL: 0,790120 zł/mg, GEM: 0,102505 zł/mg, Karboplatyna: 0,254973 zł/mg,	Testowanie wariantu z założeniem cen urzędowych jest uzasadnione niepewnością oszacowań cen opartych na komunikatach NFZ (wartości zmienne w czasie, stanowiące jedynie przybliżenie rzeczywistych cen)
Dawkowanie leków	Planowe: T-DM1: 3,6 mg/kg; Lapatynib: 1 250 mg Kapecytabina: 2 000 mg/m ² CTH: zależnie od schematu (zob. Tabela 33)	[Redacted]	Projekt programu lekowego dopuszcza możliwość modyfikacji dawek T-DM1 w przypadku określonych działań niepożądanych, stąd zasadne było założenie dawkowania rzeczywistego z badania

			RCT w dodatkowym wariantcie
Koszty CTH / cykl 21-dn.	506,93 zł	Oszacowanie minimalne: 206,03 zł Oszacowanie maksymalne: 2 203,48 zł	Na poziomie kosztu najtańszej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbina i.v.; zob. Tabela 36) Na poziomie kosztu najdroższej CTH spośród uwzględnionych schematów (monoterapia winorelbina p.o.; zob. Tabela 36)
Liczebność populacji docelowej	Rok 1: 481 Rok 2: 491 Rok 3: 501 Rok 4: 511	Oszacowanie minimalne: Rok 1: 443 Rok 2: 399 Rok 3: 389 Rok 4: 389 Oszacowanie maksymalne: Rok 1: 546 Rok 2: 601 Rok 3: 661 Rok 4: 727	Przy założeniu niższego odsetka wznów po leczeniu adiuwantowym TRAS, występujących przed upływem 12 mies. od zakończenia leczenia (45% na podst. HERA: 84 z 187; Metzger-Filho 2016) oraz przy założeniu zmniejszenia liczebności populacji leczonej uprzednio lapatynibem (populacja TH3RESA) w 2 i kolejnych latach wskutek przejmowania części udziałów Lap przez T-DM1 Przy założeniu wyższego tempa wzrostu zużycia lapatynibu (10% - średni roczny wzrost liczby leczonych w latach 2012-2016 wg danych NFZ, zob. Tabela 7)

Wyniki AW przedstawiono w kolejnych podrozdziałach – z uwzględnieniem (Rozdział 1.1.13.2.1.) i bez uwzględnienia (Rozdział 1.1.13.2.2.) instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyla.

1.1.13.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości BIA, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, z RSS.

W każdym wariantcie AW, wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków w horyzoncie czteroletnim, zidentyfikowano warianty skrajne: minimalny i maksymalny:

Wartość refundacji produktu Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg) w poszczególnych wariantach AW z uwzględnieniem przedstawiono w tabeli.

Zakres inkrementalnych wydatków w analizie wrażliwości wynosi – odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym – kolejno [redacted]
[redacted]

1.1.13.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości BIA, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, bez RSS.

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

W każdym wariantcie AW, wprowadzenie refundacji produktu Kadcyla® spowoduje wzrost całkowitych wydatków płatnika publicznego. W oparciu o zakres inkrementalnej zmiany wydatków w horyzoncie czteroletnim, zidentyfikowano warianty skrajne: minimalny i maksymalny:

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

Wartość refundacji produktu Kadcyla® (łącznie opakowania 100 i 160 mg) w poszczególnych wariantach AW z uwzględnieniem przedstawiono w tabeli.

Zakres inkrementalnych wydatków w analizie wrażliwości wynosi – odpowiednio w wariancie minimalnym i maksymalnym – kolejno [redacted]

1.1.14. Dyskusja i ograniczenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia konsekwencji finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) w monoterapii dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, uogólnionym lub nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”.

W warunkach polskich, w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po

udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (MZ 26/02/2018). W dalszych liniach, tj. po niepowodzeniu terapii lapatynibem, stosuje się chemioterapię z wyboru lekarza, uwzględniającą wcześniej stosowane leczenie, profil toksyczności czy preferencje pacjenta i dostępność w danym kraju. W ramach tego postępowania zaleca się przede wszystkim kontynuację blokady HER2, nawet przy zastosowaniu trastuzumabu pomimo progresji, w skojarzeniu z inną chemioterapią czy skojarzenia trastuzumabu z lapatynibem, jednak jest to postępowanie nier refundowane w polskich warunkach – program lekowy „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” umożliwi stosowanie trastuzumabu i lapatynibu tylko do wystąpienia progresji. W związku z powyższym, jako technologie opcjonalne dla oceniającej interwencji przyjęto schematy: Lap+Kap oraz schematy chemioterapii (wskazane w polskich wytycznych PTOK 2014 jako stosowane w 2. i dalszych liniach leczenia) nie skojarzonej (z uwagi na ograniczenia programu lekowego) z terapią anti-HER2.

W oszacowaniu populacji docelowej analizy wpływu na budżet wyodrębniono dwie subpopulacje ze względu na status wcześniejszego stosowania lapatynibu:

- Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja zgodna z badaniem randomizowanym *EMILIA*, obejmująca głównie chorych na etapie drugiej linii leczenia mBC),
- Pacjenci z progresją po wcześniejszym leczeniu lapatynibem (populacja zgodna z badaniem randomizowanym *TH3RESA*, obejmująca chorych na etapie trzeciej i dalszych liniach leczenia mBC),

co było uzasadnione różnym czasem leczenia, charakterystyką wyjściową pacjentów oraz różnymi technologiami opcjonalnymi dla T-DM1 w wymienionych wskazaniach. Analogiczny podział populacji docelowej zastosowano także w analizie kosztów, co pozwoliło na uwzględnienie różnic w kosztach leczenia, wynikających z różnej długości leczenia oraz masy ciała chorych w ww. podgrupach.

Kryteria kwalifikacji do zastosowania T-DM1 w ramach programu lekowego są generalnie zbliżone do kryteriów obowiązujących dla lapatynibu, innego leku anti-HER2 stosowanego w programie leczenia raka piersi. W związku z powyższym jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęto dane o rzeczywistej licznie leczonych lapatynibem w Polsce. Oszacowanie oparte na zużyciu lapatynibu okazało się wysoce spójne z niezależnie wykonanym, choć obarczonym znaczną niepewnością oszacowaniem epidemiologicznym. Należy przy tym zwrócić uwagę, że liczebność populacji docelowej przyjęta w niniejszej analizie jest kilkukrotnie wyższa od populacji oszacowanej przez AOTMiT na potrzeby oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla

w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, przez co oszacowanie przedstawione w analizie można traktować jako konserwatywne.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że prognozowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia wnioskowanego programu wyniosą kolejno [REDACTED]

Zakres wydatków oszacowany w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym – jest stosunkowo szeroki, co wynika z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej oraz prognozy udziałów rynkowych T-DM1. Warto jednak podkreślić, że minimalne wydatki na program uzyskano w wariacie zgodnym z oszacowaniem AOTMiT dotyczącym liczebności pacjentów leczonych T-DM1 we wnioskowanym programie.

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Udziały produktu Kadcyla® prognozowano w oparciu o dane rynkowe z krajów europejskich, przy czym obecność trastuzumabu emtanzyny na rynku była względnie krótka (zakres 1-15 mies., mediana 12 miesięcy). Ekstrapolacja udziałów na horyzont kilkuletni jest zatem obciążona niepewnością.
- Liczebność populacji pacjentów z progresją po terapii lapatynibem (3+ linia leczenia mBC) w drugim i kolejnych latach może być zależna od przyszłego poziomu zastępowania terapii Lap+Kap przez trastuzumab emtanzynę. W związku z powyższym założenie analizy podstawowej, że liczebność tej subpopulacji nie będzie zmniejszać się w kolejnych latach jest obciążone niepewnością i najprawdopodobniej konserwatywne.
- Przepływ pacjentów w czasie modelowano z uwzględnieniem stopniowego włączania pacjentów do leczenia rozkładu czasu leczenia poszczególnych pacjentów (wyznaczonego przebiegiem krzywych TOT z badań *EMILIA* i *TH3RESA*). Podejście to wiąże się również z pewnymi ograniczeniami. Ponieważ w pierwszym roku analizy nie uwzględniano pacjentów rozpoczynających leczenie w latach wcześniejszych, wydatki w scenariuszu istniejącym rosną w kolejnych latach szybciej niż wynikałoby to ze wzrostu epidemiologii, co utrudnia interpretację całkowitych kosztów w tym scenariuszu. Ponadto, w przypadku gdy średni czas leczenia (wyznaczony krzywą pozostawania na leczeniu z badania RCT) jest dłuższy niż w warunkach rze-

czywistej praktyki, wydatki płatnika w dłuższym horyzoncie mogą być przeszacowane w obu scenariuszach.

1.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca umieszczenia preparatu Kadcyla® w wykazie leków stosowanych w programie leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Procedury oraz czynności personelu będą analogiczne do stosowanych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia raka piersi trastuzumabem. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia zaawansowanego raka piersi zdefiniowane w opisie programu (*PPL Kadcyla 2018*).

1.3. Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Zastosowanie T-DM1 generuje dodatkowe korzyści zdrowotne, przy jednoczesnym zwiększeniu bezpieczeństwa terapii, w stosunku do aktualnie refundowanych strategii leczenia HER2-dodatniego, zaawansowanego raka piersi.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Kadcyla® ze środków publicznych nie ogranicza w jakikolwiek sposób praw pacjenta czy też praw człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do chorego.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Przeciwnie – w odniesieniu do aspektów społecznych wnioskowanej terapii warto podkreślić, za ekspertami agencji SMC (*SMC 2014*), że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotykającym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia (względem obecnie refundowanej terapii) umożliwi tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co jest istotną, dodatnią wartością dla społeczeństwa, przekłada się również na obniżenie kosztów choroby z perspektywy społecznej, czyli prowadzi do korzyści i oszczędności, których nie obejmuje analiza wpływu na budżet przeprowadzona z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 59).

Tabela 59. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kadcyla®.

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

1.4. Wnioski końcowe

Wnioskowany program adresowany jest do ściśle określonej grupy chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego HER2-dodatniego raka piersi, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia z zastosowaniem trastuzumabu. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentki o niekorzystnym rokowaniu, ze względu na podtyp, jak i stadium zaawansowania nowotworu, a aktualnie refundowana terapia nie jest skuteczna w wydłużaniu ich życia. W warunkach polskich w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” refundacją ze środków publicznych w terapii uogólnionego raka piersi HER2-dodatniego po udokumentowanej progresji choroby po uprzednim leczeniu trastuzumabem objęte są schematy uwzględniające skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (MZ 26/02/2018). Lapatynib z kapecytabiną są zatem jedyną refundowaną opcją terapeutyczną umożliwiającą kontynuację blokady szlaku sygnałowego HER2 po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem. Sytuacja ta generuje silnie niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę charakter leczenia zaawansowanego raka piersi, zalecenia kliniczne jednoznacznie wskazujące na konieczność kontynuacji blokady HER2 i możliwość w polskich warunkach zastosowania w tym celu jedynie lapatynibu jako jedynej opcji terapeutycznej, po której wyczerpują się dalsze możliwości leczenia anty-HER2. Ponadto ponownie należy podkreślić, że wytyczne jednoznacznie wskazują na trastuzumab emtanzynę jako optymalną opcję po nieskuteczności trastuzumabu w kolejnej, jak i dalszych liniach leczenia (jeżeli wcześniej nie zastosowano).

Poprzedzający ocenę ekonomiczną przegląd systematyczny wykazał, że zastosowanie leku Kadcyla® w rozpatrywanym wskazaniu prowadzi do uzyskania klinicznie istotnych korzyści - w tym wydłużenia przeżycia - przy niższej toksyczności, co potwierdziło wyniki wcześniejszej oceny rejestracyjnej EMA oraz zagranicznych agencji HTA, takich jak HAS, CADTH i SMC. W odniesieniu do ekonomicznej oceny wnioskowanej terapii istotny jest też fakt (podnoszony m.in. przez ekspertów SMC), że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotyczącym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia umożliwia tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co przekłada się na obniżony koszt choroby dla społeczeństwa.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano, że pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyla® spowoduje wzrost wydatków płatnika o

_____ Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem jednostkowym leku oraz dłuższym czasem leczenia (wynikają-

cym z wyższej skuteczności T-DM1) w stosunku do opcjonalnych schematów leczenia (Lap+Kap i CTH). W kontekście prawdopodobnych wydatków należy podkreślić, że finansowanie trastuzumabu emtanzyny u pacjentów z zaawansowanym HER2 dodatnim rakiem piersi będzie oznaczało wprowadzenie nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie wnioskowanego programu wpłynie na wydłużenie przeżycia zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Przeciwnie – w odniesieniu do aspektów społecznych wnioskowanej terapii warto podkreślić, za ekspertami agencji SMC, że przerzutowy rak piersi jest agresywnym podtypem nowotworu, dotyczącym w dużej części kobiet młodych. Zmniejszona toksyczność leczenia (względem obecnie refundowanej terapii) umożliwi tej grupie pacjentek, pomimo ciężkiej choroby, powrót do opieki nad dziećmi oraz aktywności zawodowej – co jest istotną, dodatkową wartością dla społeczeństwa i przekłada się na obniżenie kosztów choroby z perspektywy społecznej, prowadząc do korzyści i oszczędności, których nie obejmuje analiza wpływu na budżet przeprowadzona z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

2. Piśmiennictwo

- AOTMiT 15/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10:C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, z ang. Health Technology Assessment), wersja 3.0 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp on line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
 Data ostatniego dostępu: 13 luty 2018 rok
- AOTMiT 390/2017** Opinia Rady Przejrzystości nr 390/2017 z dnia 28 listopada 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) we wskazaniu: rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10 C50.9)
- AOTMiT 15/2017** Opinia nr 15/2017 z dnia 1 grudnia 2017 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 100 mg; Kadcyla (trastuzumab emtansine) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji a 160 mg, we wskazaniu rozsiały rak piersi HER2+ (ICD10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
- Barron 2009** Barron JJ, Cziraky MJ, Weisman T, Hicks DG. HER2 testing and subsequent trastuzumab treatment for breast cancer in a managed care environment. *Oncologist*. 2009 Aug;14(8):760-8.
- Bartley 2014 (badanie TH3RESA)** Bartley K, Wildiers H, Kim S-B, Krop IE, Kang J, Yu R, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 26; abstr 153) + poster
 Dostępne online pod adresem:
<https://meetinglibrary.asco.org/record/99243/poster>
 Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2017 r.
- BCIRG 006** Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2009
- Bilous 2012** Bilous M, Morey AL, Armes JE, Bell R, Button PH, Cummings MC, Fox SB, Francis GD, Waite B, McCue G, Raymond WA, Robbins PD, Farshid G. Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):617-24.
- Chauhan 2016** Chauhan P., Yadav R., Kaushal V., Beniwal P. Evaluation of serum biochemical profile of breast cancer patients. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, 5, 7:1-7
- ChPL Herceptin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin z dnia 13 grudnia 2017 roku.
- ChPL Kadcyla** Charakterystyka Produktu Leczniczego. 13/07/2017 Kadcyla -EMA/H/C/002389 -II/0033 z dnia 27 lipca 2017 r.
 Data ostatniego dostępu: 23.01.2018 r.
- ChPL Tyverb** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb z dnia 19.10.2017 r.
 Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
 Data ostatniego dostępu: 29 stycznia 2018 r.

- Costa 2010** Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Nov;21(11):2153-60.
- DGL 05/02/2018** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do października 2017 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html>
Data ostatniego dostępu: 12 luty 2018 r.
- Diéras 2015 (badanie EMILIA)** Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop I, Blackwell K, Kang B, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016;76(4 Suppl):Abstract nr P4-14-01.
- Diéras 2017 (badanie EMILIA)** Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):732-742
- Gierczyński 2015** Gierczyński J., Lech-Marańda E., Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Didkowska J., Wojciechowska U., Warzocha K. Systemic challenges facing the hematological oncology in the context of an aging population in Poland. *Hematologia* 2015; 6, 3: 293–300
Dostępne online: <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2015.0040/31528>
- Hess 2015** Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 status on distant recurrence in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(2):449-55.
- Kadcyla AE 2018** ██████████ Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków, 2018.
- Kadcyla AKL 2018** ██████████ Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza efektywności klinicznej, Kraków 2018 r.
- Kadcyla APD 2018** ██████████ Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem. Analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2018 r.
- Komunikaty NFZ DGL** Komunikaty DGL publikowane przez Centralę NFZ z informacją o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN
- Kozierkiewicz 2013** Kozierkiewicz A., Baza danych NFZ zawierająca zestawienie kosztów świadczeń dla podgrupy 2 835 chorych na raka piersi w okresie styczeń 2009 – lipiec 2012, materiały nieopublikowane - udostępnione bezpośrednio przez autora. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line. Dostęp on-line: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 26 styczeń 2018 rok
- Krop 2014 (badanie TH3RESA)** Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):689-699
- Krop 2015 (badanie EMILIA)** Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Dieras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a

retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26(1):113-119

- Krop 2017 (badanie TH3RESA)** Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6):743-754
- Ługowska 2012** Ługowska I., Szkultecka-Dębek M., Sozańska-Solak A, Ziobro M., Wysocki P.J., Barszcz E., Jakubczyk M., Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research*. 2012, nr 2, 41—47.
- Macek 2017** Macek P., Hashim D., Mańczuk ., Błaszkiwicz E., Sosnowska-Pasiarska B., Biskup M., Król H., Smok-Kalwat J., Gózdź S. Incidence trends of invasive and in situ breast cancer among females in Poland during 1999–2014. *Medical Studies/Studia Medyczne* 2017; 33 (4): 270–278.
- MAHTA 2013** Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
- MAHTA 2013a** Binowski G, Kalinowska A, Rusek M, Ryczkowski A (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza ekonomiczna, Warszawa 2013.
- Metzger-Filho 2016** Metzger-Filho O, de Azambuja E, Procter M, Krieger M, Smith I, Baselga J, Cameron D, Untch M, Jackisch C, Bell R, Gianni L, Goldhirsch A, Piccart M, Gelber RD; HERA Study Team. Trastuzumab re-treatment following adjuvant trastuzumab and the importance of distant disease-free interval: the HERA trial experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jan;155(1):127-32.
- Miles 2014** Miles D, Wildiers H, Harbeck N, Green MC, Samant M, Mark D. Pegram MD. Retrospective analysis of toxicity in patients (pts) with liver metastases (mets) from phase 3 studies of trastuzumab emtansine (TDM1) in pts with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 609) + poster
Dostępne online pod adresem:
<http://meetinglibrary.asco.org/content/96949?media=vm&poster=1>
Data ostatniego dostępu: 12 grudnia 2017 r.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski.
Dostęp on-line: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-potrzeb-zdrowotnych/>
Data ostatniego dostępu: 26 styczeń 2018 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/02/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
- NCCTG N9831** Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. In San Antonio Breast Cancer Symposium 2009.
- NFZ 03/2018** Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 114/2017** Zarządzenie nr 114/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 125/2017** Zarządzenie Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

- NFZ 30.03.2017** Pismo od Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Znak: DGL.123.2.2017 2017.17369.AUO z dnia 30 marca 2017 r., Warszawa.
- NFZ 54/2017** Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NSABP B-31** Perez EA, Romond EH, Suman J et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(18S): (Abstr 512). Data presented at the American Society of Clinical Oncology meeting in 2007. www.asco.org
- Piccart-Gebhart 2005 (HERA)** Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Grotzer V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
- PPL Kadcyla 2018** Program Programu Lekowego dla leku Kadcyla. Dokument dostarczony przez Wnioskodawcę.
- PTOK 2014** Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. (Grupa Via Medica), 2013 rok
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab emtansine (Kadcyla). Dostępne online pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/990_14_trastuzumab_emtansine_Kadcyla/trastuzumab_emtansine_Kadcyla
Data ostatniego dostępu: 18 wrzesień 2015 r.
- Swain 2015** Swain SM., Baselga J., Kim SB., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero JM., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes MC., Cortés J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- Szkulcka-Debek 2014a** Szkulcka-Debek M., Drozd M., Jahnz-Rozyk K., Kiepuska N., Mazurek J., Janowska A., Paprzycki P., Adamczyk-Korbel M., Paluchowska B., Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. Pulmonology focus. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 27, No. 1, Pages 32-36
- Szkulcka-Debek 2014b** Szkulcka-Debek M., Drozd M., Kiepuska N., Janowska A., Paprzycki P., Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. Dermatology focus. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 27, No. 3, Pages 183-186
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Verma 2012 (badanie EMILIA)** Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(19):1783-1791
- Verma 2012a (badanie EMILIA)** Verma s, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K. Results from EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). Annals of Oncology 2012;23(suppl 9):ix5,LBA12.
- Welslau 2014 (badanie EMILIA)** Welslau M, Dieras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, Althaus B, Guardino E, Miles D. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer 2014; 120(5):642-651
- Yardley 2014** Yardley DA, Kaufman PA, Brufsky A, Yood MU, Rugo H, Mayer M, Quah C, Yoo B, Tripathy D. Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jun;145(3):725-34.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wyniki: populacja EMILIA – pacjenci nieleczeni Lap

3.1.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie na podstawie badania EMILIA, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania EMILIA, z RSS.

	Scenariusz podstawowy	Scenariusz z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS)	Scenariusz z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) z dodatkową redukcją	Scenariusz z instrumentem dzielenia ryzyka (RSS) z dodatkową redukcją i dodatkową redukcją
Wydatki na leczenie	15 000 000 000 zł	15 000 000 000 zł	15 000 000 000 zł	15 000 000 000 zł
Wydatki na badania kliniczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakoeconomiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakokinetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakokinetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakokinetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakokinetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakokinetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakodynamiczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł
Wydatki na badania farmakogenetyczne	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł	100 000 000 zł

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego

o odpowiednio [REDACTED] w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Struktura wydatków płatnika – wariant na podst. badania EMILIA, z RSS.

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

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

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno █
 █
 █
 █

3.1.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariacie na podstawie badania EMILIA, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w poniższej tabeli.

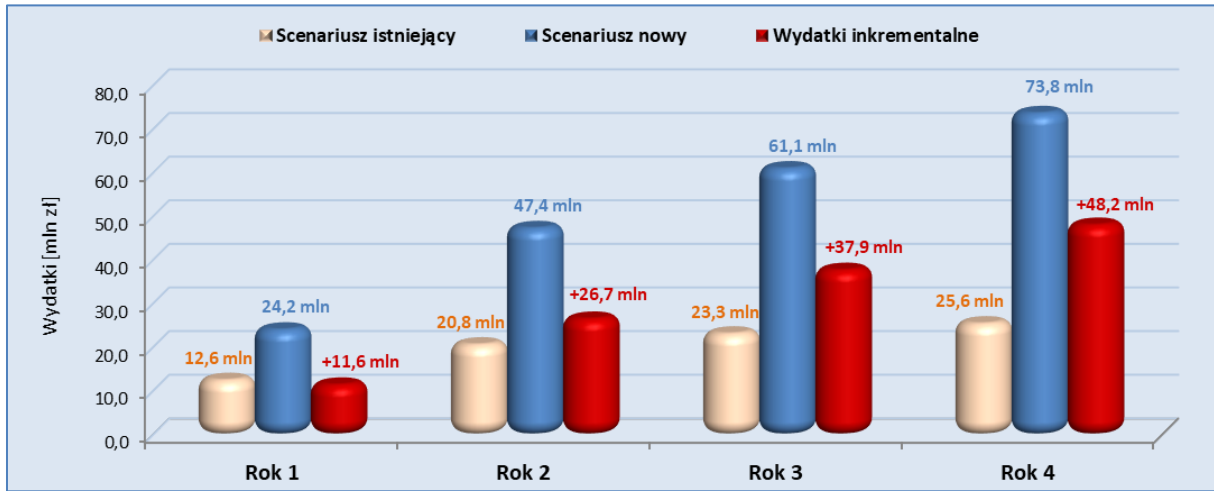
Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant n podst. badania EMILIA, bez RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
T-DM1	15 821 039	0	15 821 039
Lap+Kap	8 376 486	12 633 786	-4 257 300
CTH	0	0	0
Razem	24 197 525	12 633 786	11 563 739
Rok 2			
T-DM1	35 113 534	0	35 113 534
Lap+Kap	12 334 373	20 777 241	-8 442 868
CTH	0	0	0
Razem	47 447 907	20 777 241	26 670 666
Rok 3			
T-DM1	48 766 120	0	48 766 120
Lap+Kap	12 380 399	23 284 877	-10 904 477
CTH	0	0	0
Razem	61 146 519	23 284 877	37 861 642
Rok 4			
T-DM1	61 256 154	0	61 256 154
Lap+Kap	12 549 332	25 600 730	-13 051 398
CTH	0	0	0
Razem	73 805 486	25 600 730	48 204 756

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **10,6 mln zł**, **24,4 mln zł**, **34,6 mln zł** oraz **44,0 mln zł** w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania EMILIA, bez RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Struktura wydatków płatnika – wariant na podst. badania EMILIA, bez RSS.

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

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

3.2. Wyniki: populacja TH3RESA – pacjenci z progresją na Lap

3.2.1. Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach na podstawie badania TH3RESA, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania TH3RESA, z RSS.

	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego

o odpowiednio [redacted] w pierwszych czterech latach realizacji programu (IX.2018-VIII.2022).

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

3.2.2. Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie na podstawie badania TH3RESA, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania TH3RESA, bez RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
T-DM1	7 234 862	0	7 234 862
Lap+Kap	0	0	0
CTH	711 526	1 073 155	-361 629
Razem	7 946 388	1 073 155	6 873 232
Rok 2			
T-DM1	14 486 936	0	14 486 936
Lap+Kap	0	0	0
CTH	771 457	1 349 437	-577 980
Razem	15 258 394	1 349 437	13 908 957
Rok 3			
T-DM1	18 793 243	0	18 793 243
Lap+Kap	0	0	0
CTH	717 770	1 403 472	-685 702
Razem	19 511 013	1 403 472	18 107 541
Rok 4			
T-DM1	22 560 061	0	22 560 061
Lap+Kap	0	0	0
CTH	711 569	1 496 209	-784 639
Razem	23 271 631	1 496 209	21 775 422

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyla® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **6,9 mln zł**, **13,9 mln zł**, **18,1 mln zł** oraz **21,8 mln zł** w pierwszych czterech latach realizacji programu (XI.2018-VIII.2022).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyla®, wynosi kolejno █

█

█

█

3.3. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi (MZ 26/02/2018, DGL 05/02/2018)

Tabela 67. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (lapatynib).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 70 tabl.	1 290,14	9 486 544,07	45 154 800,00
Tyverb, tabl. powl., 250 mg, 140 tabl.	3 282,23	12 067 236,40	57 439 000,00
łącznie		21 553 780,47	102 593 800,00
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,210089	

Tabela 68. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (capecytabina).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	4 524,38	109 418,26	40 719 461,99
Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	139,32	8 673,75	2 507 701,80
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	13 551,68	1 895 285,02	813 100 586,67
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	0,76	59,84	6 800,00
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	0,10	43,50	5 800,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	374,38	13 515,67	3 369 380,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	547,27	98 402,35	32 836 137,50
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	601,42	20 532,81	5 412 751,41
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	0,00	0,00	0,00
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	2 217,89	294 729,64	133 073 322,32
Symlođa, tabl. powl., 150 mg	39,08	1 023,75	351 750,00
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	1 862,09	144 937,01	16 758 800,00
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	8 044,08	3 348 038,47	482 644 790,00
łącznie		5 934 660,07	1 530 787 281,69
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,003877	

Tabela 69. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina i.v.).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	694,42	185 628,90	69 441,70
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	778,51	916 684,80	389 257,04
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	328,92	90 348,25	32 892,11
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	789,06	730 767,41	394 532,22
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8 095,64	195 781,38	80 956,43
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6 329,60	679 413,08	316 479,88
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
łącznie		2 798 623,82	1 283 559,38
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		2,180362	

Tabela 70. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina p.o.).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	31 429,71	5 757 616,10	628 594,20
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	47 432,49	13 037 177,42	1 422 974,58
łącznie		18 794 793,52	2 051 568,78
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		9,161181	

Tabela 71. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (5-fluorouracyl).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	12 660,36	185 778,02	12 660 356,72
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	23 761,15	1 664 276,71	118 805 767,90
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	10 062,32	142 618,59	10 062 315,94

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 457,57	10 148,27	728 784,00
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	37 831,53	2 537 346,80	189 157 643,96
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	337,81	2 433,59	168 905,50
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	11 842,34	723 079,70	59 211 694,20
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5 362,25	71 310,69	5 362 248,45
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	946,82	3 185,68	236 703,75
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	583,50	17 346,89	1 458 761,20
łącznie		5 357 524,93	397 853 181,62
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,013466	

Tabela 72. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (docetaksel).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	2 146,57	47 692,86	42 931,48
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	2 535,71	168 511,38	202 856,84
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	4 124,75	400 548,02	577 465,27
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	4 780,15	559 194,01	764 824,36
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5 818,79	107 111,56	116 375,88
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	7 880,01	501 870,66	630 400,55
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	9 427,88	146 864,64	188 557,62
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	8 361,50	544 107,95	668 919,92
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5 486,62	577 255,91	877 858,93
łącznie		3 053 156,98	4 070 190,85

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,750126	

Tabela 73. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (paklitaksel).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	3 725,31	522 081,36	2 235 186,86
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	6 616,86	233 404,78	661 685,57
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	2,63	90,06	395,00
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	4 689,81	380 562,95	1 406 944,42
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	15 015,98	669 632,14	1 501 597,77
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	2 699,81	161 513,52	404 971,02
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 880,63	28 999,43	56 419,02
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	14 510,26	1 492 021,07	4 353 078,29
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	12 560,06	472 108,28	1 256 006,15
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	3 121,37	50 668,04	93 641,06
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	10 853,36	1 174 523,72	3 256 006,67
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 201,49	255 351,78	720 893,68
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	480,35	28 573,93	72 052,78
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 214,08	85 744,70	121 408,03
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	480,05	59 872,80	124 812,50
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	580,63	11 478,71	17 419,00
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 582,38	388 514,39	474 714,15

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
łącznie		6 015 141,66	16 757 231,98
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,358958	

Tabela 74. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (gemcytabina).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	8,39	463,27	8 390,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	7,61	944,54	15 210,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	18 248,95	869 782,65	18 248 954,19
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	944,89	60 400,36	1 417 333,95
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	8 326,22	114 129,77	1 665 243,62
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	8 760,79	749 805,72	17 521 578,31
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	15 425,37	729 759,23	15 425 373,59
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	9 063,28	130 522,86	1 812 655,41
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	14 074,65	1 381 400,96	28 149 297,38
łącznie		4 037 209,36	84 264 036,45
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,047911	

Tabela 75. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (karboplatyna).

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	61,72	16 612,71	61 718,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6,61	267,48	991,90
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	4 190,02	446 299,29	1 885 509,35

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Liczba zrefundowanych mg [mg]
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	7 793,89	1 228 531,47	4 676 331,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10,00	258,50	500,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8,73	396,14	1 310,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	103,72	11 347,82	46 674,01
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	0,00	0,00	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	11 032,87	404 459,91	1 654 930,38
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	17 175,75	1 705 238,85	7 729 089,15
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	6 235,32	81 143,97	311 766,06
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	8 712,73	1 100 741,11	5 227 640,47
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	3 807,36	144 356,83	571 103,77
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	8 933,53	890 894,88	4 020 090,15
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	2 336,44	34 772,05	116 822,15
łącznie		6 065 321,01	26 304 476,39
Średni ważony koszt jednostkowy (zł/mg)		0,230581	

3.4. Liczba dni podania CTH w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych.

Tabela 76. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).

Schemat	Dawka	Schemat podawania	Dni podania i.v. / cykl	Dni podania p.o. / cky
NF (schemat 1)	Winorelbina (VRB): 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	5-fluorouracyl (FU): 500 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
NF (schemat 2)	Winorelbina (VRB) : 25 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14		
DC	Docetaksel (DXL): 75 mg/m ²	Dzień 1.	1	-
	Kapecytabina: 950 mg/m ²	2x dziennie, dzień 1-14		
PG	Paklitaksel (PXL): 175 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	2	-
	Gemcytabina (GEM): 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
KG	Karboplatyna: AUC2 *	Dzień 1. i 8.	2	-
	Gemcytabina (GEM): 1 250 mg/m ²	Dzień 1. i 8.		
Kapecytabina	Kapecytabina: 2 500 mg/m ²	2 dawki x 1 250 mg/m ² , dzień 1-14	-	1
VRB (i.v.)	Winorelbina (VRB): 25-30 mg/m ²	W dniach 1-14	2	-
VRB (p.o.)	Winorelbina (VRB): 60-80 mg/m ²	Dzień 1. i 8.	-	1
Średnia			1,38	0,25

3.5. Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyla®

Tabela 77. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży T-DM1.

Produkt leczniczy	Liczba sprzedanych fiolek *	Udział w liczbie fiolek T-DM1 [zł]
Kadcyla® 100 mg	■	■
Kadcyla® 160 mg	■	■

* łącznie w okresie od stycznia 2013 do września 2015 r., w następujących krajach: Szwajcaria, Holandia, Austria, Czechy, Polska, Węgry, Niemcy, Słowacja, Chorwacja, Rumunia, Litwa, Estonia, Izrael, Włochy, Hiszpania, Belgia, Francja, Dania, Portugalia, Szwecja, Grecja, Finlandia, Norwegia, Wielka Brytania, Irlandia.

3.6. Czas do zakończenia leczenia

Tabela 78. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TOT na podst. badania EMILIA).

Cykl leczenia	odsetek leczonych *		Cykl leczenia	odsetek leczonych *	
	T-DM1	Lap+Kap		T-DM1	Lap+Kap
1	1,0000	1,0000	36	0,1419	0,0519
2	0,9224	0,9062	37	0,1350	0,0479
3	0,8605	0,8259	38	0,1284	0,0442
4	0,8056	0,7544	39	0,1222	0,0407
5	0,7560	0,6899	40	0,1163	0,0376
6	0,7107	0,6315	41	0,1107	0,0347
7	0,6689	0,5786	42	0,1054	0,0320
8	0,6302	0,5304	43	0,1003	0,0295
9	0,5943	0,4865	44	0,0955	0,0273
10	0,5608	0,4464	45	0,0910	0,0252
11	0,5296	0,4098	46	0,0866	0,0232
12	0,5004	0,3763	47	0,0825	0,0214
13	0,4731	0,3457	48	0,0786	0,0198
14	0,4475	0,3177	49	0,0749	0,0183
15	0,4235	0,2920	50	0,0714	0,0169
16	0,4009	0,2685	51	0,0680	0,0156
17	0,3797	0,2469	52	0,0648	0,0144
18	0,3597	0,2271	53	0,0618	0,0133
19	0,3409	0,2090	54	0,0589	0,0123
20	0,3231	0,1923	55	0,0561	0,0113
21	0,3064	0,1770	56	0,0535	0,0105
22	0,2907	0,1629	57	0,0510	0,0097
23	0,2758	0,1500	58	0,0487	0,0089
24	0,2617	0,1381	59	0,0464	0,0083
25	0,2484	0,1272	60	0,0443	0,0076
26	0,2359	0,1172	61	0,0422	0,0070

Cykl leczenia	odsetek leczonych *		Cykl leczenia	odsetek leczonych *	
27	0,2240	0,1080	62	0,0403	0,0065
28	0,2127	0,0995	63	0,0384	0,0060
29	0,2021	0,0917	64	0,0366	0,0056
30	0,1921	0,0845	65	0,0350	0,0051
31	0,1825	0,0779	66	0,0334	0,0048
32	0,1735	0,0718	67	0,0318	0,0044
33	0,1650	0,0662	68	0,0304	0,0041
34	0,1568	0,0610	69	0,0290	0,0038
35	0,1492	0,0563	70	0,0277	0,0035

* tj. prawdopodobieństwo otrzymania co najmniej określonej liczby cykli

Tabela 79. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TOT na podst. badania TH3RESA).

Cykl leczenia	odsetek leczonych *		Cykl leczenia	odsetek leczonych *	
	T-DM1	CTH		T-DM1	CTH
1	1,0000	1,0000	36	0,0536	0,0014
2	0,9018	0,8391	37	0,0495	0,0012
3	0,8201	0,7009	38	0,0458	0,0010
4	0,7479	0,5845	39	0,0423	0,0008
5	0,6834	0,4869	40	0,0392	0,0007
6	0,6253	0,4053	41	0,0362	0,0006
7	0,5727	0,3371	42	0,0335	0,0005
8	0,5250	0,2803	43	0,0310	0,0004
9	0,4817	0,2329	44	0,0287	0,0003
10	0,4422	0,1934	45	0,0265	0,0003
11	0,4062	0,1606	46	0,0246	0,0002
12	0,3732	0,1333	47	0,0227	0,0002
13	0,3432	0,1106	48	0,0210	0,0001
14	0,3156	0,0917	49	0,0195	0,0001
15	0,2904	0,0761	50	0,0180	0,0001
16	0,2673	0,0631	51	0,0167	0,0001

Cykl leczenia	odsetek leczonych *		Cykl leczenia	odsetek leczonych *	
17	0,2462	0,0523	52	0,0155	0,0001
18	0,2267	0,0433	53	0,0143	0,0001
19	0,2089	0,0359	54	0,0133	0,0000
20	0,1925	0,0297	55	0,0123	0,0000
21	0,1774	0,0246	56	0,0114	0,0000
22	0,1636	0,0204	57	0,0105	0,0000
23	0,1509	0,0169	58	0,0098	0,0000
24	0,1392	0,0140	59	0,0090	0,0000
25	0,1284	0,0116	60	0,0084	0,0000
26	0,1185	0,0096	61	0,0078	0,0000
27	0,1094	0,0079	62	0,0072	0,0000
28	0,1010	0,0066	63	0,0067	0,0000
29	0,0932	0,0054	64	0,0062	0,0000
30	0,0861	0,0045	65	0,0057	0,0000
31	0,0795	0,0037	66	0,0053	0,0000
32	0,0735	0,0031	67	0,0049	0,0000
33	0,0679	0,0025	68	0,0046	0,0000
34	0,0627	0,0021	69	0,0042	0,0000
35	0,0580	0,0017	70	0,0039	0,0000

* tj. prawdopodobieństwo otrzymania co najmniej określonej liczby cykli

3.7. Oszacowanie odsetka wczesnych (<6 mies.) wznów po leczeniu adiuwantowym z zastosowaniem trastuzumabu

Tabela 80. Oszacowanie odsetka wczesnych (<6 mies.) wznów po leczeniu adiuwantowym z zastosowaniem trastuzumabu.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek przeżycia wolnego od wznowy po 18 mies. od rozpoczęcia leczenia TRAS	91%	badanie HERA (Piccart-Gebhart 2005)
Odsetek przeżycia wolnego od wznowy po 24 mies. od rozpoczęcia leczenia TRAS	86%	badanie HERA (Piccart-Gebhart 2005)
Odsetek wczesnych wznów (<6 mies. po zakończeniu leczenia TRAS) spośród wznów występujących >12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS)	64,3%	Na podstawie powyższych: = (1-91%) / (1-86%)
odsetek wznów po leczeniu adiuwantowym TRAS, występujących przed upływem 12 mies od zakończenia leczenia	56%	dane z COI Warszawa (zob. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.)
odsetek wznów po TRAS adj, występujących po<= 6 mies od zakończenia leczenia	36%	Na podstawie powyższych: = 56% · 64,3%

3.8. Analiza pierwszych rozsiewów u chorych na HER2-dodatniego raka piersi (dane z COI Warszawa)

[Redacted text block]

Parametr	N	%
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.9. Udział terapii T-DM1 w rynkach europejskich

Tabela 81. Udział terapii T-DM1 w rynkach europejskich (dane otrzymane od Wnioskodawcy).

Państwo	Udział (%)	Państwo	Udział (%)	Państwo	Udział (%)
Belgia	1	Chorwacja	1	Hiszpania	1
Czechy	1	Francja	1	Włochy	1
Hiszpania	1	Irlandia	1	Portugalia	1
Włochy	1	Węgry	1	Hiszpania	1
Hiszpania	1	Włochy	1	Hiszpania	1
Hiszpania	1	Hiszpania	1	Hiszpania	1

3.10. Struktura leczenia – wyniki szczegółowe

3.10.1. Scenariusz istniejący

Tabela 82. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	0	315	167	481
Rok 2	0	321	170	491
Rok 3	0	327	173	501
Rok 4	0	334	177	511
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	0	315	0	315
Rok 2	0	321	0	321
Rok 3	0	327	0	327
Rok 4	0	334	0	334
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	0	0	167	167
Rok 2	0	0	170	170
Rok 3	0	0	173	173
Rok 4	0	0	177	177

Tabela 83. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentów.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	0	110	42	152
Rok 2	0	194	58	252
Rok 3	0	218	60	278
Rok 4	0	226	61	287
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	0	110	0	110

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 2	0	194	0	194
Rok 3	0	218	0	218
Rok 4	0	226	0	226
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	0	0	42	42
Rok 2	0	0	58	58
Rok 3	0	0	60	60
Rok 4	0	0	61	61

Tabela 84. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba podanych cykli leczenia.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	0	1 981	759	2 741
Rok 2	0	3 296	980	4 276
Rok 3	0	3 700	1 021	4 721
Rok 4	0	4 073	1 094	5 166
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	0	1 981	0	1 981
Rok 2	0	3 296	0	3 296
Rok 3	0	3 700	0	3 700
Rok 4	0	4 073	0	4 073
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	0	0	759	759
Rok 2	0	0	980	980
Rok 3	0	0	1 021	1 021
Rok 4	0	0	1 094	1 094

3.10.2. Scenariusz nowy: wariant podstawowy

Tabela 85. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	162	209	111	481
Rok 2	222	175	93	491
Rok 3	251	163	87	501
Rok 4	272	156	83	511
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	106	209	0	315
Rok 2	145	175	0	321
Rok 3	164	163	0	327
Rok 4	178	156	0	334
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	56	0	111	167
Rok 2	77	0	93	170
Rok 3	87	0	87	173
Rok 4	94	0	83	177

Tabela 86. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	61	73	28	162
Rok 2	139	115	33	287
Rok 3	189	116	31	335
Rok 4	221	111	29	361
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	41	73	0	114

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Rok 2	97	115	0	212
Rok 3	135	116	0	251
Rok 4	160	111	0	271
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	20	0	28	47
Rok 2	41	0	33	75
Rok 3	54	0	31	85
Rok 4	61	0	29	90

Tabela 87. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba podanych cykli leczenia.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
Rok 1	1 095	1 314	503	2 912
Rok 2	2 357	1 959	563	4 879
Rok 3	3 209	1 969	524	5 702
Rok 4	3 981	1 998	521	6 500
Pacjenci nie leczeni uprzednio lapatynibem (populacja badania EMILIA)				
Rok 1	744	1 314	0	2 057
Rok 2	1 652	1 959	0	3 612
Rok 3	2 295	1 969	0	4 264
Rok 4	2 884	1 998	0	4 882
Pacjenci z progresją po leczeniu lapatynibem (populacja badania TH3RESA)				
Rok 1	351	0	503	855
Rok 2	704	0	563	1 267
Rok 3	914	0	524	1 438
Rok 4	1 097	0	521	1 618

3.10.3. Scenariusz nowy: wariant minimalny

Tabela 88. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
Populacja łączna				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Tabela 89. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – średnioroczna liczba leczonych.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Tabela 90. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – liczba podanych cykli leczenia.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

3.10.4. Scenariusz nowy: wariant maksymalny

Tabela 91. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

Tabela 92. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – średnioroczna liczba leczonych.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
[Redacted]				
[Redacted]				

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Tabela 93. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – liczba podanych cykli leczenia.

Rok analizy	T-DM1	Lap+Kap	CTH	łącznie
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

3.11. Projekt programu lekowego „leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C 50)” z zastosowaniem produktu Kadcyla

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

<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
------------------------	------------------------	------------------------

<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

3.12. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.13. Spis tabel

Tabela 1. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Kadcyla w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.....	19
<i>Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyla w leczeniu zaawansowanego raka piersi.</i>	19
Tabela 3. Współczynnik korygujący liczbę nowych rozpoznań raka piersi raportowanych w KRN.	22
Tabela 4. Skorygowana liczba rozpoznań raka piersi w Polsce w latach 2012-2015.	22
Tabela 5. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015).	23
Tabela 6. Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej.	26
Tabela 7. Liczba pacjentów (wg niepowtarzalnych numerów PESEL), u których wykonano świadczenia w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” z zastosowaniem substancji czynnej lapatynib w okresie 2012-2016 r.	28
Tabela 8. Liczba zrefundowanych jednostek lapatynibu w latach 2013-2017 (Komunikaty NFZ DGL). ..	29
Tabela 9. Prognoza liczby zrefundowanych mg lapatynibu.	30
Tabela 10. Liczba chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib.....	30
Tabela 11. Liczba chorych na raka piersi otrzymujących lapatynib, z wydzieleniem podgrupy chorych z wczesnym i zaawansowanym rakiem piersi.	32
Tabela 12. Pacjenci (po TRAS w ABC lub wznowa < 6 mies. po adiuw.), którzy otrzymują dalszą CTH po uprzednim leczeniu Lap.....	34
Tabela 13. Liczebność populacji docelowej (lata kalendarzowe).....	34
Tabela 14. Liczebność populacji docelowej (w przeliczeniu na pełne lata po zakładanym wprowadzeniu programu).....	34
Tabela 15. Udziały rynkowe T-DM1 w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	36
Tabela 16. Roczna liczebność chorych włączanych do terapii T-DM1 w horyzoncie analizy (IX.2018-VIII.2022 r.) – wariant podstawowy.	37
Tabela 17. Udziały rynkowe T-DM1 w scenariuszu nowym (warianty skrajne).....	38
Tabela 18. Roczna liczebność chorych włączanych do terapii T-DM1 w horyzoncie analizy (IX.2018-VIII.2022 r.) – warianty skrajne.	38
Tabela 19. Parametry krzywych Weibulla czasu pozostawania na leczeniu (TOT).	41
Tabela 20. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.....	43
Tabela 21. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.	43
Tabela 22. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentów w danym roku.....	44

Tabela 23. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych pacjentów w danym roku.	44
Tabela 24. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba podanych cykli leczenia w danym roku.	44
Tabela 25. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba podanych cykli leczenia w danym roku.	45
Tabela 26. Charakterystyka demograficzna kohorty wejściowej modelu (populacja badania EMILIA).48	
Tabela 27. Oficjalna (urzędowa) cena produktu leczniczego Kadcyla®	48
zdefiniowano zakładki.	
Tabela 29. Ważony koszt miligrama trastuzumabu emtanzyny w analizie ekonomicznej.	49
Tabela 30. Cena jednostkowa lapatynibu: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)	50
Tabela 31. Cena jednostkowa kapecytabiny: w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)	50
Tabela 32. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach CTH 2+ linii w analizie podstawowej (w oparciu o DGL) i AW (w oparciu o ceny urzędowe)	51
Tabela 33. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (leczenie anti-HER2).	52
Tabela 34. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH).	52
Tabela 35. Średnia podana dawka substancji czynnych w badaniach RCT.	53
Tabela 36. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi (populacja badania EMILIA).	54
Tabela 37. Kalkulacja kosztu cyklu leczenia zaawansowanego raka piersi (populacja badania TH3RESA).	54
Tabela 38. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem (i/lub) przepisaniem leków stosowanych w zaawansowanym raku piersi.	56
Tabela 39. Koszt podania leków w 21-dniowym cyklu.	58
Tabela 40. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia zaawansowanego raka piersi (NFZ 03/2018).	58
Tabela 41. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (NFZ 54/2017).	59
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs Lap+Kap (Diéras 2017).	60
Tabela 43. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. .	60
Tabela 44. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs Lap+Kap).	61

Błąd! Nie

Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , w przypadku których wystąpiły istotne różnice dla porównania T-DM1 vs TPC (Krop 2017).....	62
Tabela 46. Koszty leczenia jednostkowego epizodu zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia. .	62
Tabela 47. Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta (porównanie T-DM1 vs CTH).	63
Tabela 48. Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia.	64
Tabela 49. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy).	64
Tabela 50. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.	67
Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	69
Tabela 52. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.	70
Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	72
Tabela 54. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.	73
Tabela 55. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości BIA.....	75
Tabela 56. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, z RSS.....	76
Tabela 57. Wyniki AW – wydatki na refundację produktu Kadcyla®, z RSS.	79
Tabela 58. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, bez RSS.....	80
Tabela 59. Wyniki AW – wydatki na refundację produktu Kadcyla®, bez RSS.	83
Tabela 60. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kadcyla®.....	89
Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania EMILIA, z RSS.....	97
Tabela 62. Struktura wydatków płatnika – wariant na podst. badania EMILIA, z RSS.....	98
Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant n podst. badania EMILIA, bez RSS.	100
Tabela 64. Struktura wydatków płatnika – wariant na podst. badania EMILIA, bez RSS.....	101
Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania TH3RESA, z RSS.....	103
zdefiniowano zakładki.	
Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania TH3RESA, bez RSS.	106
Tabela 68. Struktura wydatków płatnika – wariant na podst. badania TH3RESA, bez RSS.....	107
Tabela 69. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (lapatynib).....	109
Tabela 70. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (kapecytabina).	109

Błąd! Nie

Tabela 71. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina i.v.).	110
Tabela 72. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (winorelbina p.o.)	110
Tabela 73. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (5-fluorouracyl).	110
Tabela 74. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (docetaksel)	111
Tabela 75. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (paklitaksel)	112
Tabela 76. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (gemcytabina)	113
Tabela 77. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań w okresie I-X.2017 r. (karboplatyna)	113
Tabela 78. Schematy dawkowania porównywanych interwencji (CTH)	115
Tabela 79. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży T-DM1	116
Tabela 80. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TOT na podst. badania EMILIA)	117
Tabela 81. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii przez określoną liczbę cykli leczenia (krzywa TOT na podst. badania TH3RESA)	118
Tabela 82. Oszacowanie odsetka wczesnych (<6 mies.) wznów po leczeniu adiuwantowym z zastosowaniem trastuzumabu	120
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Tabela 84. Udział terapii T-DM1 w rynkach europejskich (dane otrzymane od Wnioskodawcy)	122
Tabela 85. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	123
Tabela 86. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – średnioroczna liczba leczonych pacjentów	123
Tabela 87. Struktura leczenia w scenariuszu istniejącym – liczba podanych cykli leczenia	124
Tabela 88. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	125
Tabela 89. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – średnioroczna liczba leczonych	125
Tabela 90. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) – liczba podanych cykli leczenia	126
Tabela 91. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	127
Tabela 92. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – średnioroczna liczba leczonych	127
Tabela 93. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant minimalny) – liczba podanych cykli leczenia	128

Tabela 94. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.	129
Tabela 95. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – średnioroczna liczba leczonych.....	129
Tabela 96. Struktura leczenia w scenariuszu nowym (wariant maksymalny) – liczba podanych cykli leczenia.....	130

3.14. Spis wykresów

Wykres 1. Skorygowana liczba zarejestrowanych przypadków BC (C50) w latach 1999-2015 oraz prognoza zachorowań na BC w latach 2016-2020 na podstawie KRN oraz Macek 2017.	23
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Wykres 3. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i Lap+Kap (populacja badania EMILIA).	41
Wykres 4. Krzywe czasu pozostawania na leczeniu (TOT) T-DM1 i CTH w modelu ekonomicznym (populacja badania TH3RESA).	42
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	73
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania EMILIA, bez RSS.	101
[REDACTED] Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant na podst. badania TH3RESA, bez RSS.	107