

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## Nerlynx (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi  
z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę:  
Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 grudnia 2019 r.

## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| Spis treści .....  | 3  |
| Wykaz skrótów.....   | 5  |
| Streszczenie .....   | 7  |
| ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....  | 12 |
| 1 Cel analizy.....   | 13 |
| 2 Metodyka .....   | 13 |
| 2.1 Porównywane scenariusze .....  | 14 |
| 2.2 Perspektywa analizy.....   | 15 |
| 2.3 Horyzont czasowy .....   | 15 |
| 2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nerlynx oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....                            | 16 |
| 3 Populacja docelowa.....  | 18 |
| 3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....   | 18 |
| 3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana ..... | 32 |
| 3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....                               | 33 |
| 3.4 Struktura udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach .....   | 33 |
| 3.4.1 Scenariusz istniejący.....   | 33 |
| 3.4.2 Scenariusz nowy .....  | 34 |
| 4 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....  | 35 |
| 5 Analiza kosztów .....  | 36 |
| 6 Podsumowanie danych wejściowych modelu .....   | 38 |
| 7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....   | 39 |
| 8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....   | 40 |
| 8.1 Wariant podstawowy.....  | 40 |
| 8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....   | 40 |
| 8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....  | 43 |
| 8.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Nerlynx w scenariuszu nowym ..   | 44 |
| 8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....   | 45 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 8.2.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....  | 45 |
| 8.2.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....   | 46 |
| 8.2.3 | Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Nerlynx w scenariuszu nowym ..                            | 47 |
| 8.3   | Analiza wrażliwości .....   | 49 |
| 8.3.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....  | 50 |
| 8.3.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....   | 54 |
| 9     | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....   | 57 |
| 10    | Aspekty etyczne i społeczne.....  | 57 |
| 11    | Dyskusja i ograniczenia .....   | 58 |
| 12    | Wnioski końcowe .....   | 59 |
| 13    | Załączniki.....   | 62 |
| 13.1  | Wkład autorów w opracowanie raportu .....   | 62 |
| 13.2  | Wnioskowany program lekowy .....  | 63 |
| 13.3  | Oszacowanie odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2.....     | 67 |
| 13.4  | Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii .....  | 68 |
| 13.5  | Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015). ..... | 72 |
|       | Spis Tabel .....  | 73 |
|       | Spis Wykresów .....   | 75 |
|       | Piśmiennictwo.....  | 76 |

## Wykaz skrótów

|        |  |
|--------|--|
| AE     | analiza ekonomiczna  |
| AEs    | zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )  |
| AKL    | analiza kliniczna  |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| APD    | analiza problemu decyzyjnego   |
| AW     | analiza wrażliwości  |
| AWB    | analiza wpływu na budżet   |
| bd     | brak danych  |
| BIA    | analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )   |
| ChPL   | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| CI     | przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )   |
| CTH    | chemioterapia  |
| DDD    | zdefiniowana dobowo dawka leku (z ang. <i>defined daily dose</i> )   |
| DFS    | Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>disease-free survival</i> )  |
| DGL    | Departament Gospodarki Lekami  |
| ECOG   | skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group   |
| ER     | receptor estrogenowy (z ang. <i>estrogen receptor</i> )  |
| HER2   | receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> ) |
| HR+    | Obecność receptorów hormonalnych (z ang. <i>hormone-receptor positive</i> )                                    |
| HT     | hormonoterapia   |
| HTA    | Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                     |
| ICD    | Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )                   |
| iDFS   | Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (z ang. <i>invasive disease-free survival</i> )                          |
| IHC    | badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>immunohistochemistry</i> )   |
| KRN    | Krajowy Rejestr Nowotworów   |
| mBC    | rak piersi z przerzutami odległymi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i> )                                   |
| MPZ    | Mapa Potrzeb Zdrowotnych   |
| MZ     | Ministerstwo Zdrowia   |
| NFZ    | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| NICE   | National Institute for Health and Care Excellence  |
| PBAC   | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee   |
| pCR    | całkowita odpowiedź patologiczna (z ang. <i>pathologic complete response</i> )                                 |
| PDD    | najczęściej stosowana dobowo dawka leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )                                 |

---

|           |   |
|-----------|---|
| PgR       | receptor progesteronowy (z ang. <i>progesterone receptor</i> )                                  |
| PPP       | perspektywa płatnika publicznego  |
| PTOK      | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| 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> ).                           |
| RSS       | instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )                                |
| sc.       | scenariusz  |
| TRAS      | trastuzumab   |
| TRAS adj. | leczenie uzupełniające z zastosowaniem trastuzumabu   |
| UR        | Uchwała Rady (NFZ)  |
| WHO       | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )                         |

## Streszczenie

### Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anti-HER2 mniej niż rok temu.

Analiza została wykonana na zlecenie Pierre Fabre Médicament 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 produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

### Metodyka

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

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Nerlynx (neratynib) nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W chwili obecnej, po zakończeniu rocznego kursu leczenia uzu-

pełniającego opartego na trastuzumabie nie jest stosowana dalsza terapia celowana anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii przez 5-10 lat (z zastosowaniem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy), obserwacji i wykonywania badań kontrolnych, m.in. mammografii (postępowanie refundowane w Polsce);

- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Nerlynx spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z częściowego zastąpienia aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (obserwacja pacjentek, bez dalszego leczenia celowanego anty-HER2) przez wnioskowaną interwencję (przedłużone leczenie uzupełniające z zastosowaniem neratynibu przez okres do 1 roku).

Głównym wynikiem analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

W analizie przyjęto horyzont pierwszych czterech lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji neratynibu we wnioskowanym wskazaniu (tj. okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych). Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono sty-

czeń 2021 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2024 r. (4 lata).

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Nerlynx (neratynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, danymi sprawozdawczymi Funduszu oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi. W oszacowaniu uwzględniono wszystkie kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego, przyjmując jako punkt wyjścia oszacowania roczną liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce. Poziom zastępowania aktualnego leczenia przez terapię neratynibu oszacowano w oparciu o prognozę udziałów rynkowych produktu Nerlynx otrzymaną od Wnioskodawcy.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Nerlynx 2019*). W obliczeniach przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx oraz z uwzględnieniem RSS.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania dotyczące prognozowanej penetracji rynku przez neratynib.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, ze środków publicznych.

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

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej



### Wariant podstawowy AWB

#### Z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Warianty skrajne AWB

#### Z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wyników uzyskanych w wariacie podstawowym – w każdym wariacie AW zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie czteroletnim mieściły się w granicach od -10% do +10% w stosunku do oszacowania podstawowego. Założenie minimalnej i maksymalnej zachorowalności na raka piersi powodowało

umiarkowaną, 10% zmianę inkrementalnych wydatków. Podobnie, zmiana ceny produktu Nerlynx o 10% prowadziła do 10% zmiany inkrementalnych wydatków względem oszacowania podstawowego. W przypadku przyjęcia skrajnych oszacowań średniego czasu stosowania neratynibu, 4-letnie wydatki inkrementalne zmniejszają się lub zwiększają o 4% w stosunku do wariantu podstawowego analizy. Zmiana intensywności dawki neratynibu prowadziła do niewielkiej zmiany wydatków inkrementalnych ( $\pm 2\%$ ). Podobnie, założenie kosztów leczenia wznowy uogólnionej na poziomie  $\pm 25\%$  oszacowania podstawowego prowadziło do zmiany 4-letnich wydatków inkrementalnych o 1%. Przyjęcie alternatywnej krzywej czasu leczenia zmniejsza wydatki inkrementalne o 6% w okresie czteroletnim względem oszacowania podstawowego. Inkrementalne wydatki płatnika w analizie z uwzględnieniem wyłącznie kosztów ponoszonych w trakcie leczenia uzupełniającego były nieco wyższe niż w wariantcie podstawowym, co potwierdza, że zastosowanie neratynibu wiąże się z oszczędnościami długookresowych kosztów leczenia wznowy raka piersi. Należy oczekiwać, że oszczędności te będą bardziej zauważalne w dalszym horyzoncie czasowym wskutek kumulacji liczby przeleczonych neratynibem w programie oraz faktem, że ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się przez co najmniej 10 lat po leczeniu okołoperacyjnym.

## Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Oszczędności związane z uniknięciem wznowy raka piersi są zauważalne już w horyzoncie analizy ([REDACTED] w okresie czterech lat), jednak w pełni ujawnią się w horyzoncie wieloletnim, wraz z kumulacją liczby pacjentek przeleczonych neratynibem. W związku z powyższym można oczekiwać, że po osiągnięciu docelowego udziału przez neratynib, inkrementalne wydatki płatnika będą zmniejszać się w kolejnych latach poza horyzontem analizy.

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

Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu leczenia chorych na raka terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 – trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi (ok. 25-30%) doświadcza wznowy nowotworu po leczeniu radykalnym. Subpopulacjami o szczególnie wysokim ryzyku wznowy są chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzono wyjściowo zajęcie węzłów chłonnych (cecha N+) lub nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym.

W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną po-

trzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy (*Burstein 2019*). Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego anty-HER2. Zastosowanie przedłużonego leczenia uzupełniającego u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych prowadzi do dalszego, ponad 40% zmniejszenia ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu w porównaniu z aktualnym standardem postępowania. Z perspektywy ekonomicznej skuteczniejsze leczenie raka we wczesnym stadium pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia chorych, u których nie doszło (lub doszło w starszym wieku) do rozsiewu choroby i przedwczesnej śmierci a także uniknięcie kosztów kolejnych linii leczenia choroby przerzutowej.

Omówione wyżej okoliczności wskazują, że refundacja neratynibu w ramach przedmiotowego programu lekowego, dającego możliwość dodatkowej redukcji ryzyka wznowy raka piersi po uprzednim leczeniu okołoperacyjnym anty-HER2, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Oczekiwane zmniejszenie częstości wznów oznacza jednocześnie zmniejszenie ryzyka zgonu w docelowej populacji pacjentek.

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2-dodatnim rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które zakończyły leczenie uzupełniające z udziałem terapii anty-HER2 mniej niż rok temu.

Analiza została wykonana na zlecenie Pierre Fabre Médicament 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 produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Załączniku 13.2 (str. 63).

## 2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla neratynibu we wnioskowanym wskazaniu 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 neratynibu we wskazaniu przedłużonego leczenia uzupełniającego wczesnego HR(+) HER2(+) raka piersi) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Nerlynx 2019*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Nerlynx.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły zawiera Rozdział 8.3, str. 49).

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

W modelu (arkusz MS Excel) wszystkie obliczenia wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

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

## 2.1 Porównywane scenariusze

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

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Nerlynx (neratynib) nie jest refundowany ze środków budżetowych w ramach przedłużonego leczenia uzupełniającego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. W chwili obecnej, po zakończeniu rocznego kursu leczenia uzupełniającego opartego na trastuzumabie nie jest stosowana dalsza terapia celowana anty-HER2, a postępowanie u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych ogranicza się do stosowania uzupełniającej hormonoterapii, obserwacji i wykonywania badań kontrolnych (m.in. mammografii, zalecanej co 6-12 mies. w pierwszych kilku latach po zabiegu; *Jassem 2014*).

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Nerlynx spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z częściowego zastąpienia aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (obserwacja pacjentek, bez dal-

szego leczenia celowanego anty-HER2) przez wnioskowaną interwencję (przedłużone leczenie uzupełniające z zastosowaniem neratynibu przez okres 1 roku).

## 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). W związku z powyższym, z racji niewielkich (w stosunku do wydatków płatnika publicznego) kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka piersi, w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

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

## 2.3 Horyzont czasowy

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Nerlynx w horyzoncie pierwszych czterech lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji neratynibu we wnioskowanym wskazaniu. Przeprowadzana analiza wykazała, że przyjęty horyzont był wystarczający dla osiągnięcia stabilnej liczby leczonych pacjentów oraz wielkości sprzedaży produktu Nerlynx. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2021 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2024 r.

Modelowanie przepływu pacjentek w programie oraz wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w miesięcznych cyklach, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

## 2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Nerlynx oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, nie jest obecnie finansowany w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Nerlynx w wykazie leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”.

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 Nerlynx nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 23/10/2019*), 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 produkty lecznicze, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Nerlynx może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

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).

Zgodnie z Art. 15 ust. 11 *Ustawy 2011*, podstawę limitu w grupie w przypadku leku stosowanego w programie lekowym, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa, stanowi najwyższa spo-



śród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania. Jako że wniosek o objęcie refundacją obejmuje jedną prezentację produktu Nerlynx (180 tabletek powlekanych po 40 mg), w pierwszej decyzji o objęcie refundacją podstawę limitu w grupie wyznaczać będzie produkt leczniczy Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych.

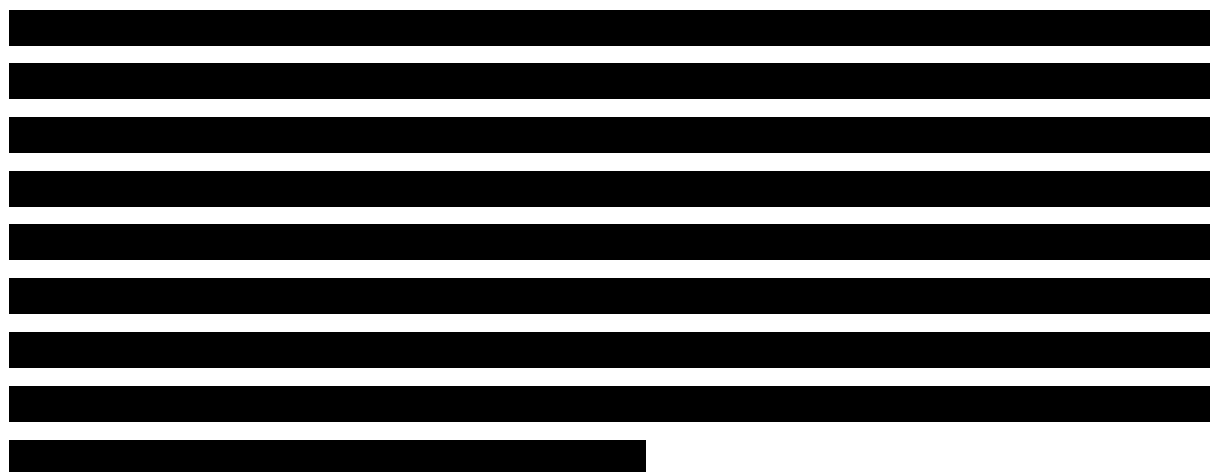


Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych (neratynib) we wskazaniu leczenia uzupełniającego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

| Warunek refundacji                   | Opakowania jednostkowe                    |
|--------------------------------------|---|
| Substancja czynna                    | neratynib                                 |
| Dawka                                | 40 mg                                     |
| Postać farmaceutyczna                | Tabletki powlekane                        |
| Zawartość opakowania jednostkowego   | 180 tabletek powlekanych                  |
| Kategoria dostępności refundacyjnej  | w ramach programu lekowego                |
| Cena zbytu netto <sup>1)</sup>       | ████████                                  |
| Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>    | ████████                                  |
| Cena hurtowa <sup>3)</sup>           | ████████                                  |
| Grupa limitowa <sup>4)</sup>         | Nowo utworzona grupa limitowa „Neratynib” |
| Podstawa limitu                      | Tak                                       |
| PDD <sup>5)</sup>                    | 240 mg (= 6 tabl. powl. / dobę)           |
| Liczba PDD w opakowaniu              | 30  |
| Cena hurtowa / PDD                   | ████████                                  |
| Wysokość limitu finansowania         | ████████                                  |
| Poziom odpłatności                   | Bezpłatny                                 |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) | 0,00 zł                                   |

| Warunek refundacji   | Opakowania jednostkowe |
|--|------------------------|
| Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne     | █                      |
| Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>                               | █                      |
| Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i> ) | █                      |

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

<sup>3)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

<sup>4)</sup> W ramach nowej grupy limitowej obejmującej neratynib.

<sup>5)</sup> W oparciu o dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym i *ChPL Nerlynx*.

<sup>6)</sup> Według ceny zbytu netto i PDD.

### 3 Populacja docelowa

#### 3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Nerlynx (neratynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, danymi sprawozdawczymi Funduszu oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu literatury. Oszacowanie liczebności populacji przedstawiono w pierwszej kolejności dla 2021 r., tj. pierwszego roku od zakładanego wprowadzenia refundacji produktu Nerlynx w rozważanym wskazaniu.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie raka piersi neratynibem (ICD-10 C50)” (projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku 13.2, str. 63), do leczenia neratynibem w ramach programu kwalifikują się chore spełniające łącznie poniższe kryteria:

1. histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi;
2. udokumentowana obecność receptorów steroidowych (ER i/lub PgR)
3. nadekspresja HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik/3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
4. stopień zaawansowania: zajęte węzły chłonne lub brak całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej po leczeniu przedoperacyjnym opartym na chemioterapii i terapii anty-HER2;

5. przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym
6. przebyte przed- lub pooperacyjne leczenie systemowe oparte na chemioterapii i terapii anty-HER2;
7. upływ <1 roku od czasu ukończenia leczenia z zastosowaniem terapii anty-HER2;
8. stosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego;
9. wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO (przed rozpoczęciem stosowania neratynibu) z frakcją wyrzutową lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%;
10. nieobecność cech klinicznie istotnej niewydolności nerek;
11. nieobecność cech klinicznie istotnej niewydolności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z wydolnością wątroby wg Child-Pugh A i B);
12. nieobecność klinicznie istotnej niewydolności szpiku kostnego;
13. stan sprawności 0-1 wg WHO;
14. wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym.

Oszacowanie liczebności populacji w wariancie podstawowym przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych; oszacowanie na 2021 r.



Schemat oszacowania populacji uwzględnia wszystkie powyżej wymienione kryteria kwalifikacji do programu:

- kryterium 1) – „histologiczne rozpoznanie inwazyjnego raka piersi” zostało uwzględnione poprzez roczną zachorowalność na inwazyjnego raka piersi u kobiet w Polsce,
- kryterium 2) udokumentowanej obecności receptorów steroidowych (ER i/lub PgR) uwzględniono poprzez odsetek chorych z cechą HR(+) w populacji docelowej,
- kryterium 3) nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka uwzględniono w odsetku chorych w st. I-III z HER2-dodatnim rakiem piersi,
- kryterium 4) klinicznego zaawansowania choroby (zajęte węzły chłonne lub brak pCR po leczeniu przedoperacyjnym) zawarto w oszacowaniu odsetka pacjentek we wczesnym stadium (I-III) oraz odsetka pacjentek spełniających wymagane cechy: zajęcia węzłów chłonnych (N+) i braku pCR,
- kryterium 5) – „przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym” zawiera się w kryterium 6), gdyż do uprzedniego leczenia uzupełniającego anty-HER2 kwalifikują się wyłącznie chore po radykalnej operacji (program B.9),
- kryteria 6)-7) zostały uwzględnione w odsetku i liczbie pacjentek z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, które otrzymują leczenie adjuwantowe oparte na trastuzumabie w Polsce,
- kryterium 8) stosowanie uzupełniającego leczenia hormonalnego uwzględniono w odsetku pacjentek z HER2(+) HR(+) rakiem piersi, które otrzymują adjuwantową HT,
- kryteria 9)-14) występują również w istniejącym programie leczenia adjuwantowego trastuzumabem (zał. B.9 do *MZ 23/10/2019*). Pacjentki z rozważanej populacji docelowej stosowały uprzednio leczenie uzupełniające z zastosowaniem TRAS (kryterium 6), a zatem musiały spełniać kryteria 9-14 w momencie kwalifikacji do programu B.9. Biorąc pod uwagę, że czas od zakończenia leczenia TRAS do rozpoczęcia terapii neratynibem jest względnie krótki (kryterium 7: max. 1 rok; w praktyce znacznie krócej), przyjęto, że pacjentki w momencie kwalifikacji do wnioskowanego programu będą nadal spełniać ww. kryteria.

Szczegółowe omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

### Liczba nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce

Ze względu na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi w Polsce, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka piersi ogółem, dostępne w dwóch niezależnych źródłach:

- roczne raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN),
- dane sprawozdawcze NFZ, publikowane w raporcie Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (*MPZ 2018*).

Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentek, które zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowały na raka piersi w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2016 r.). Z kolei zapadalność rejestrowana w 2016 r., przedstawiona w opracowaniu *MPZ 2018*, oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10 C.50 (inwazyjny rak piersi) lub D.05 (rak piersi in situ). Zapadalność obliczono dla roku 2016, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017; pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.50 lub D.05 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie traktowano jako zachorowanie.

Raportowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów liczba nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (ICD-10: C.50) u kobiet wyniosła 18 615 w 2016 roku (*KRN 2019*). Z kolei zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu piersi (ICD-10: C.50 lub D.05) w roku 2016 wyniosła 24,14 tys. przypadków w Polsce (*MPZ 2018*). Przyjmując, że udział rozpoznań raka *in situ* (D.05) w łącznej liczbie nowotworów piersi jest taki jak raportowany przez KRN (5,45%), szacowana zapadalność rejestrowana NFZ na inwazyjnego raka piersi w 2016 r. wynosi 22 824 przypadki.

Przeprowadzona w opracowaniu *MPZ 2018* porównawcza analiza zachorowalności na podstawie danych NFZ i KRN (z uwzględnieniem kodów rozpoznań C.50 lub D.05) wskazuje, że zapadalność wspólna, tj. liczba pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w 2016 roku zarówno w rejestrze KRN, jak i w systemie NFZ, wynosi 16,96 tys.; spośród pozostałych przypadków, 2,76 tys. osób pojawiło się wyłącznie w rejestrze KRN, a 7,17 tys. osób – wyłącznie w systemie NFZ. Na podstawie powyższego można wnioskować, że dane KRN mogą niedoszacowywać rzeczywistą zachorowalność na nowotwory ze względu na niekompletne raportowanie zachorowań do rejestru; szacuje się, że kompletność rejestracji nowych zachorowań w Polsce wynosi 85-94% (*Gierczyński 2015, Raport Alivia 2017*). Z kolei

zapadalność NFZ opiera się na danych płatnika przeznaczonych do celów sprawozdawczo-rozliczeniowych, w związku z czym pojawienie się pacjenta w systemie nie musi w każdym przypadku oznaczać zachorowania. Z tego względu zapadalność rejestrowaną NFZ należy traktować jako oszacowanie maksymalne rzeczywistej zachorowalności na raka piersi. Należy również zauważyć, że prognoza zapadalności przedstawiona w ramach wcześniejszego raportu MPZ z 2015 r. była niższa i wyniosła 20,3 tys. na 2016 r. (MPZ 2015).

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

---

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

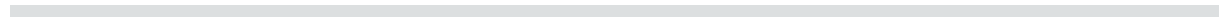


[Redacted text block]

Tabela 2.

[Redacted table content]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

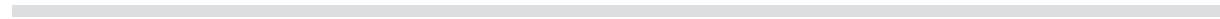
[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

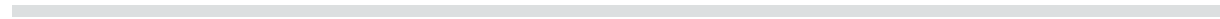
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

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

[Redacted text block]

Tabela 3. [Redacted text]

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



W tabeli poniżej przedstawiono prognozę liczby pacjentek leczonych neratynibem w kolejnych latach 4-letniego horyzontu czasowego. Jako realistyczną datę wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Nerlynx przyjęto styczeń 2021 r.

Tabela 4. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) (wariant podstawowy).

| Rok kalendarzowy | 2019       | 2020       | 2021       | 2022       | 2023       | 2024       |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED]       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED]       | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 1) [REDACTED]    |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED]       |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED]       |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED]       |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED]       |            |            |            |            |            |            |
| [REDACTED]       |            |            |            |            |            |            |

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano ponadto w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 8.3).

### 3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

[REDACTED TABLE]



### 3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wnioskowana technologia medyczna – neratynib (Nerlynx) – nie jest na chwilę obecną stosowana w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych w Polsce. Brak informacji nt. liczby pacjentów stosujących lek Nerlynx poza systemem świadczeń gwarantowanych (np. w ramach badań klinicznych lub samodzielnego finansowania leczenia). W związku z powyższym należy przyjąć, że liczba pacjentek stosujących lek Nerlynx wynosi obecnie 0 (zero).

### 3.4 Struktura udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w rozważanym wskazaniu, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Nerlynx i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu).

#### 3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji neratynibu ze środków publicznych we wskazaniu leczenia adjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym pacjentki z populacji docelowej nie otrzymują dalszego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem terapii celowanej anty-HER2. Standardowe postępowanie u chorych z obecnością receptorów hormonalnych po zakończonym leczeniu uzupełniającym opartym na trastuzumabie obejmuje obserwację pacjentki (monitorowanie, zlecenie badań diagnostycznych, np. mammografii) oraz podawanie uzupełniającej hormonoterapii przez 5-10 lat. Adjuwantowa hormonoterapia z zastosowaniem tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol) stanowi również praktykę kliniczną refundowaną w Polsce w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (zał. A1 do MZ 23/10/2019). Tabela 5 przedstawia strukturę leczenia HER2(+) HR(+) raka piersi, w odsetku i liczbie

pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

| Strategia leczenia                                    | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 |
|---|-------|-------|-------|-------|
| <b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b> |       |       |       |       |
| Obserwacja *  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| Neratynib   | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| <b>Liczba nowych pacjentek</b>                        |       |       |       |       |
| Obserwacja *  | ■     | ■     | ■     | ■     |
| Neratynib   | 0     | 0     | 0     | 0     |

\* standardowe postępowanie, polegające na obserwacji pacjentek i stosowaniu uzupełniającej HT, bez dalszego leczenia anty-HER2

### 3.4.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji produktu Nerlynx spowoduje częściowe zastąpienie aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (obserwacja pacjentek, bez dalszego leczenia celowanego anty-HER2) przez wnioskowaną interwencję (przedłużone leczenie uzupełniające z zastosowaniem neratynibu). Poziom zastępowania aktualnego leczenia przez terapię neratynibu oszacowano w oparciu o prognozę udziałów rynkowych produktu Nerlynx otrzymaną od Wnioskodawcy. ■■■■■

Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

| Strategia leczenia                                    | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 |
|---|-------|-------|-------|-------|
| <b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b> |       |       |       |       |
| Obserwacja *  | ■     | ■     | ■     | ■     |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     |
| <b>Liczba nowych pacjentek</b>                        |       |       |       |       |
| Obserwacja *  | ■     | ■     | ■     | ■     |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     |

\* standardowe postępowanie, polegające na obserwacji pacjentek i stosowaniu uzupełniającej HT, bez dalszego leczenia anty-HER2

Liczba wszystkich pacjentek objętych leczeniem neratynibem w danym roku, obejmująca pacjentki nowo włączone i kontynuujące terapię rozpoczętą w poprzednim roku, stanowi wynik modelowania przepływu pacjentek w programie (szczegółowe dane przedstawiono w Rozdziale 8).

Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez neratynib testowano w ramach analizy wariantów skrajnych (szczegóły w Rozdziale 4).

## 4 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (*AOTMiT 2016*) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

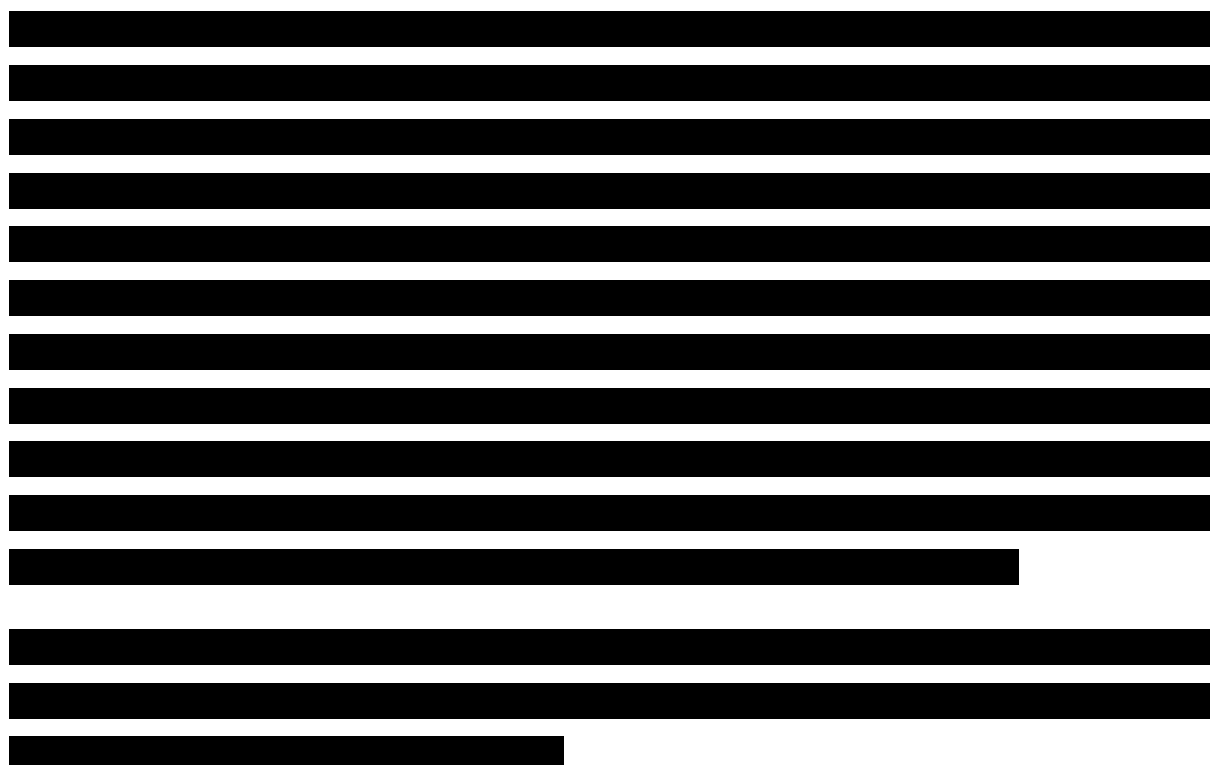


Tabela 7. Założenia wariantu minimalnego (scenariusz nowy).

| Strategia leczenia                                    | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 | Źródło |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|
| <b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b> |       |       |       |       |        |
| Obserwacja  | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| <b>Liczba nowych pacjentek</b>                        |       |       |       |       |        |
| Obserwacja  | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |

Tabela 8. Założenia wariantu maksymalnego (scenariusz nowy).

| Strategia leczenia                                    | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 | Źródło |
|---|-------|-------|-------|-------|--------|
| <b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)</b> |       |       |       |       |        |
| Obserwacja  | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| <b>Liczba nowych pacjentek</b>                        |       |       |       |       |        |
| Obserwacja  | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |
| Neratynib   | ■     | ■     | ■     | ■     | ■      |

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziale 8.2.

## 5 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Nerlynx 2019*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesiące od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami mnożono przez liczbę pacjentek rozpoczynających leczenie w danych miesiącach (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty związane ze stosowaniem neratynibu
  - Koszty neratynibu
  - Koszty podania neratynibu
  - Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- Koszty profilaktyki przeciwbiegunkowej podczas leczenia neratynibem
- Koszty monitorowania w stanach zdrowotnych
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
  - Koszty leczenia wznowy miejscowej
  - Koszty leczenia systemowego wznowy uogólnionej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Zestawienie wartości parametrów dotyczących kosztów i zużycia zasobów w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych w analizie ekonomicznej.

| Parametr  | Wartość                                  | Źródło/założenie   |
|---|--|--|
| <b>Parametry dotyczące kosztów i zużycia zasobów</b>                      |  |  |
| Średni czas leczenia neratynibem  | 8,1 mies.                                | Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)   |
| Dawka planowa neratynibu  | 240 mg na dobę                           | Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Nerlynx</i> i projektem programu lekowego  |
| Względna intensywność dawki neratynibu (RDI)                              | 87,65%                                   | Badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok od zakończenia TRAS adj.)   |
| Cena neratynibu dla płatnika (CHB za opakowanie Nerlynx 180 tab. a 40 mg) | ██████████<br>██████████                 | ██████████   |
| Miesięczny koszt wizyt ambulatoryjnych w programie lekowym                | 108,16 zł                                | Założono 1 wizytę ambulatoryjną w programie / mies. (zał. 1 do NFZ 134/2019)   |
| Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym                          | 1 725,00 zł                              | Przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia adjuwantowego raka piersi (w programie B.9; zał. 2. do NFZ 134/2019)   |
| Miesięczny koszt uzupełniającej hormonoterapii                            | 32,27 zł                                 | Częstość stosowania HT, udziały poszczególnych rodzajów HT – badanie <i>ExteNET</i> (podgrupa HR+, ≤1 rok po TRAS adj.)<br>Dawkowanie: <i>PUO 2018, ChPL</i><br>Ceny jednostkowe: <i>MZ 23/10/2019</i> |
| Koszt profilaktyki przeciwbiegunkowej                                     | 25,38 zł                                 | Schemat dawkowania loperamidu: badanie <i>CONTROL</i><br>Cena jednostkowa: <i>MZ 23/10/2019</i>  |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (na 1 pacjentkę)                    | Neratynib – 1 825 zł<br>Placebo – 178 zł | Badania <i>ExteNET, CONTROL</i> (częstości zdarzeń); <i>Ługowska 2012, NFZ 88/2019</i> (koszty jednostkowe zdarzeń)  |

| Parametr  | Wartość   | Źródło/założenie   |
|---|---|--|
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS              | 5,58 zł (Rok 1-4)   | Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego<br>Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: NFZ 88/2019  |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie wznowy miejscowej | 77,42 zł  | Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego<br>Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: NFZ 88/2019  |
| Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji           | 43,17 zł (Rok 1)<br>5,58 zł (Rok 2-5)   | Zużycie zasobów: zgodnie z założeniami modelu globalnego<br>Wyceny jednostkowych świadczeń z zakresu AOS: NFZ 88/2019  |
| Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi              | 18 377 zł   | Ścieżka leczenia – na podst. PUO 2018<br>Wyceny świadczeń – Portal Statystyki NFZ  |
| Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi             | Wznova ≤12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 68 759 zł<br>Wznova >12 mies. po zakończeniu leczenia TRAS adj.: 505 676 zł | Udziały poszczególnych schematów – na podstawie MZ 23/10/2019, PUO 2018 oraz AWA Kadcyla 2019<br>Schematy dawkowania i czasy leczenia – na podstawie badań RCT<br>Ceny jednostkowe leków – DGL 28/06/2019, DGL 02/12/2019 i MZ 23/10/2019<br>Wyceny świadczeń – NFZ 134/2019, NFZ 81/2019, NFZ 97/2019 |

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Nerlynx 2019*. W Załączniku 13.4 (str. 68) analizy wpływu na budżet przedstawiono tabelaryczne zestawienie niedyskontowanych kosztów ponoszonych w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

## 6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym.

| Parametr                                       | Wartość | Źródło/komentarz |
|--|---------|------------------|
| <b>Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe</b> |         |                  |
| Liczebność populacji docelowej                 |         |                  |

| Parametr   | Wartość  | Źródło/komentarz  |
|--|--|---|
| Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym  | neratynib: 0%<br>obserwacja: 100%<br>(wszystkie lata)  | Założenie własne, zgodne ze stanem aktualnym (brak refundacji neratynibu) |
| Udziały rynkowe w scenariuszu nowym  | [REDAKTOWANE]  | [REDAKTOWANE]   |
| Tempo włączania pacjentek do leczenia  | Równomierne w skali roku (stała miesięczna liczba rozpoczynających leczenie w danym roku)  | Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych             |
| Parametry kosztowe   |  |   |
| Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii | Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w Załączniku 13.3, str. 67). | AE Nerlynx 2019   |
| Inne parametry   |  |   |
| Data rozpoczęcia refundacji leku Nerlynx w leczeniu DRP  | 01.01.2021   | Założenie własne  |
| Długość horyzontu czasowego  | 4 lata<br>(01.2021-12.2024)  | Założenie własne  |
| Długość cyklu obliczeniowego modelu  | 1 miesiąc  | Założenie własne  |

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

|               |
|---------------|
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] |

Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

| Schemat leczenia | Wydatki płatnika [zł] |
|------------------|-----------------------|
| Neratynib        | [REDAKTOWANE]         |
| Obserwacja       | [REDAKTOWANE]         |

| Schemat leczenia           | Wydatki płatnika [zł] |
|----------------------------|-----------------------|
| Całkowite wydatki płatnika |                       |
|                            |                       |
|                            |                       |
|                            |                       |
|                            |                       |
|                            |                       |
|                            |                       |

W związku z aktualnym brakiem refundacji leku Nerlynx we wskazaniu leczenia pooperacyjnego raka piersi, wydatki na refundację wnioskowanej interwencji wyniosły 0 zł.

## 8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariantach podstawowym analizy (Rozdział 8.1), wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym; Rozdział 8.2), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości (Rozdział 8.3). Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

### 8.1 Wariant podstawowy

#### 8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

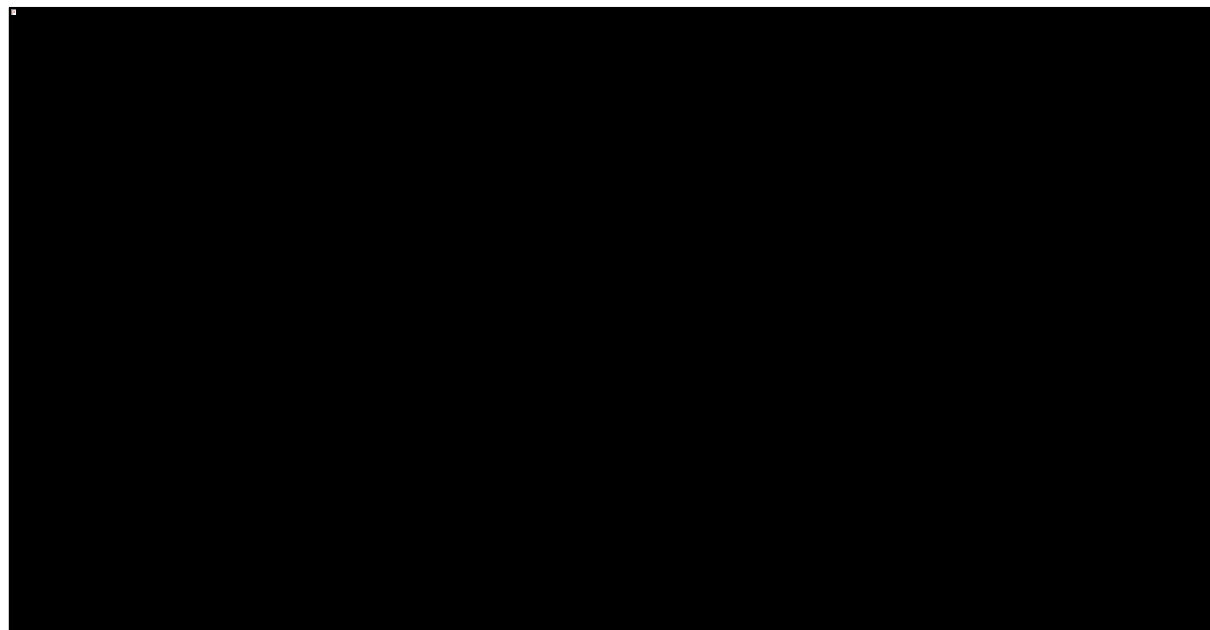
| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]          |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                 |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz nowy                                       |                 |                 |                 |                 |
| Wydatki inkrementalne<br>(sc. nowy vs sc. istniejący) |                 |                 |                 |                 |



| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>            |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący   | █               | █               | █               | █               |
| Scenariusz nowy   | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| <b>Wydatki inkrementalne<br/>(sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |



Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



Obserwowany od drugiego roku analizy roczny wzrost wydatków w obu porównywanych scenariuszach wynika z faktu, że w modelu uwzględniane są – poza pierwszorocznymi kosztami u pacjentek nowo włączonych do terapii – koszty długookresowe u chorych, które rozpoczęły leczenie w poprzednich latach horyzontu analizy. Względny przyrost wydatków widoczny jest zwłaszcza w scenariuszu istniejącym, co wynika z kumulowania się kosztów leczenia wznów raka piersi, będących główną składową całkowitych wydatków u chorych nie otrzymujących przedłużonego leczenia uzupełniającego anty-HER2.

Szczegółową strukturę wydatków w podziale na wyróżnione kategorie kosztów przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Szczegółowa struktura wydatków w analizie wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

| Kategoria kosztów   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Scenariusz istniejący</b>  |                 |                 |                 |                 |
| Uzupełniająca hormonoterapia  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie zdarzeń niepożądanych  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Monitorowanie w stanach zdrowotnych                                     | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie wznowy raka piersi   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Scenariusz nowy</b>  |                 |                 |                 |                 |
| Refundacja neratynibu   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Podanie / monitorowanie / diagnostyka w trakcie leczenia neratynibem    | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Profilaktyka przeciwbiegunkowa w trakcie leczenia neratynibem           | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Uzupełniająca hormonoterapia  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie zdarzeń niepożądanych  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Monitorowanie w stanach zdrowotnych                                     | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie wznowy raka piersi   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki inkrementalne (scenariusz nowy vs scenariusz istniejący)</b> |                 |                 |                 |                 |
| Refundacja neratynibu   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Podanie / monitorowanie / diagnostyka w trakcie leczenia neratynibem    | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Profilaktyka przeciwbiegunkowa w trakcie leczenia neratynibem           | ■               | ■               | ■               | ■               |

| Kategoria kosztów                   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Uzupełniająca hormonoterapia        | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie zdarzeń niepożądanych      | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Monitorowanie w stanach zdrowotnych | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Leczenie wznowy raka piersi         | ■               | ■               | ■               | ■               |

Dodatkowe wydatki płatnika związane z realizacją programu lekowego są częściowo rekompensowane przez oszczędności w kosztach leczenia wznowy raka piersi. Prognozowane oszczędności są umiarkowane w krótkim horyzoncie analizy wpływu na budżet, jednak należy oczekiwać, że w pełni ujawnią się w horyzoncie wieloletnim, wraz z kumulacją liczby pacjentek przeleczonych neratynibem oraz ryzyka długookresowej wznowy.

### 8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Nerlynx.

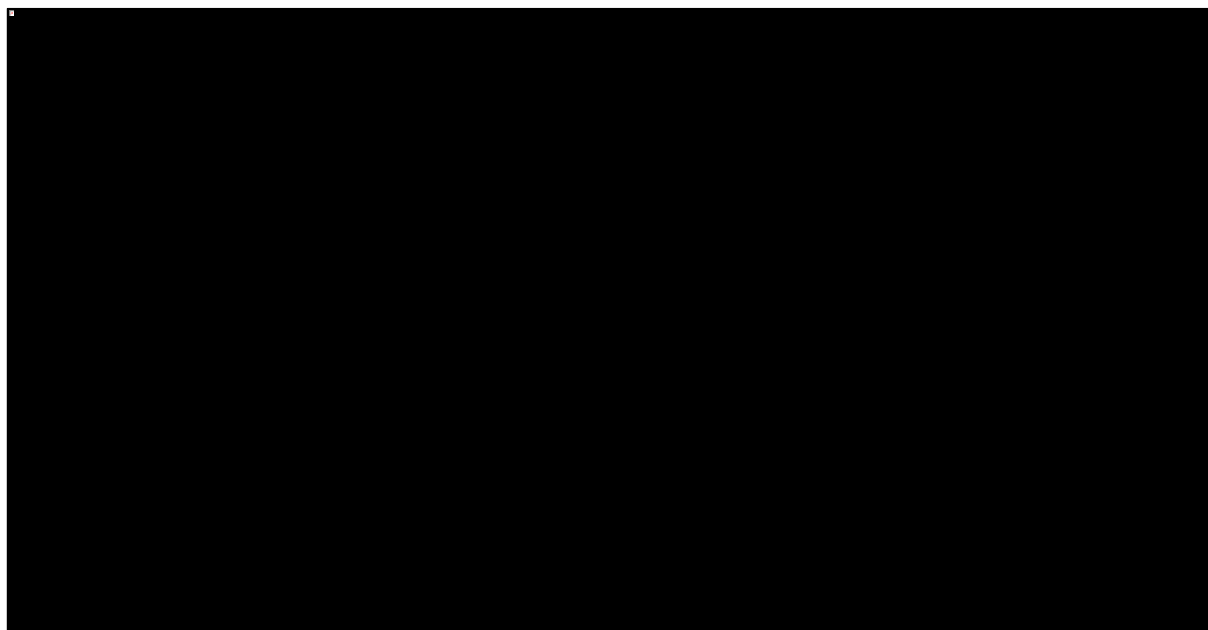
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>       |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                     | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Scenariusz nowy   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>        |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Scenariusz nowy   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | ■               | ■               | ■               | ■               |

|   |
|---|
| ■ |
| ■ |
| ■ |
| ■ |



Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



### 8.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Nerlynx w scenariuszu nowym

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące liczby pacjentek objętych programem lekowym z zastosowaniem neratynibu oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych.

Tabela 15. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.

|   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Liczba pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem                             | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Średnia liczba leczonych miesięcznie neratynibem                                  | ■               | ■               | ■               | ■               |

|   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, | ■               | ■               | ■               | ■               |
| ■   |                 |                 |                 |                 |
| ■   |                 |                 |                 |                 |
| ■   |                 |                 |                 |                 |
| ■   |                 |                 |                 |                 |

## 8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Założenia wariantów skrajnych podsumowano w Rozdziale 4 (str. 35).

### 8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 16 i Tabela 17.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>       |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                     | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Scenariusz nowy   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>        |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                     | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Scenariusz nowy   | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | ■               | ■               | ■               | ■               |

|   |
|---|
| ■ |
| ■ |
| ■ |
| ■ |

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>           |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| Scenariusz nowy   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| <b>Wydatki inkrementalne<br/>(sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>            |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Scenariusz nowy   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| <b>Wydatki inkrementalne<br/>(sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| [REDACTED]  | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |

### 8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, przedstawia kolejno Tabela 18 i Tabela 19.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>           |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| Scenariusz nowy   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| <b>Wydatki inkrementalne<br/>(sc. nowy vs sc. istniejący)</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>            |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący   | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Scenariusz nowy   | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Wydatki inkrementalne<br>(sc. nowy vs sc. istniejący) | ■               | ■               | ■               | ■               |
| ■   |                 |                 |                 |                 |
| ■   |                 |                 |                 |                 |

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

| Scenariusz  | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>   |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                 | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Scenariusz nowy                                       | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Wydatki inkrementalne<br>(sc. nowy vs sc. istniejący) | ■               | ■               | ■               | ■               |
| <b>Wydatki na refundację produktu Nerlynx [zł]</b>    |                 |                 |                 |                 |
| Scenariusz istniejący                                 | 0               | 0               | 0               | 0               |
| Scenariusz nowy                                       | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Wydatki inkrementalne<br>(sc. nowy vs sc. istniejący) | ■               | ■               | ■               | ■               |
| ■   |                 |                 |                 |                 |
| ■   |                 |                 |                 |                 |

### 8.2.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Nerlynx w scenariuszu nowym

Prognozowany przepływ pacjentek w programie oraz wielkość zapotrzebowania na produkt leczniczy Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariantach minimalnym (Tabela 20) i maksymalnym (Tabela 21).

Tabela 20. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant minimalny.

|   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Liczba pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem                             | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku | ■               | ■               | ■               | ■               |

|   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Średnia liczba leczonych miesięcznie neratynibem  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, | ■               | ■               | ■               | ■               |

Tabela 21. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny.

|   | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Liczba pacjentek rozpoczynających terapię neratynibem                                       | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku           | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Średnia liczba leczonych miesięcznie neratynibem  | ■               | ■               | ■               | ■               |
| Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych, | ■               | ■               | ■               | ■               |



### 8.3 Analiza wrażliwości

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Założenia wariantów analizy wrażliwości.

| Lp. | Wariant AW   | Wartość w analizie podstawowej                              | Wartość w analizie wrażliwości                              | Komentarz / źródło oszacowania w AW                                |
|-----|--|---|---|--|
| 1   | Cena leku Nerlynx +10%                               | [redacted]  | [redacted]  | Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOTMiT 2016          |
| 2   | Cena leku Nerlynx -10%                               | [redacted]  | [redacted]  | Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOTMiT 2016          |
| 3   | Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min.       | [redacted]  | 18 615 (2016 r.)  | Zapadalność wg KRN   |
| 4   | Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max.       | [redacted]  | 22 824 (2016 r.)  | Zapadalność rejestrowana wg NFZ (MPZ 2018)                         |
| 5   | Czas stosowania neratynibu – min.                    | [redacted]  | 7,72 mies.  | Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie ExteNET) |
| 6   | Czas stosowania neratynibu – max.                    | 8,1 mies.   | 8,48 mies.  | Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie ExteNET) |
| 7   | Intensywność dawki neratynibu – min.                 | [redacted]  | 86,26%  | Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie ExteNET) |
| 8   | Intensywność dawki neratynibu – max.                 | 87,65%  | 89,04%  | Na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego (badanie ExteNET) |
| 7   | Koszt leczenia wznowy uogólnionej – min.             | Wznowa ≤12 mies.: 68 759 zł<br>Wznowa >12 mies.: 505 676 zł | Wznowa ≤12 mies.: 51 569 zł<br>Wznowa >12 mies.: 379 257 zł | Założenie własne (±25% wartości podstawowej)                       |
| 8   | Koszt leczenia wznowy uogólnionej – max.             |   | Wznowa ≤12 mies.: 85 949 zł<br>Wznowa >12 mies.: 632 096 zł |  |
| 9   | Odsetek chorych bez pCR po leczeniu przedoperacyjnym | 53,3%   | 70%   | Alternatywne oszacowanie z literatury (Zhao 2018)                  |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| Lp. | Wariant AW  | Wartość w analizie podstawowej  | Wartość w analizie wrażliwości  | Komentarz / źródło oszacowania w AW  |
|-----|---|---|---|--|
| 9   | Odsetek chorych bez wznowy / zgonu po leczeniu uzupełniającym TRAS  | 98,5%   | 93,8%   | Alternatywne oszacowanie z literatury (badanie HERA (Cameron 2017: wyznaczone w oparciu o liczbę zdarzeń DFS (n=53) w 1 roku w grupie pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych leczonej TRAS przez 1 rok (N = 859) |
| 10  | Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia uzupełniającego (koszty związane z neratynibem, leczenie AEs, hormonoterapia uzupełniająca) | Uwzględnienie kosztów zarówno w okresie leczenia, jak i po zakończeniu leczenia (w tym leczenie po wystąpieniu nawrotu raka piersi) | Uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia uzupełniającego  | Założenie własne   |
| 11  | Krzywa czasu trwania leczenia neratynibem   | Zgodnie z AE Nerlynx 2019 (krzywa iDFS do 8,1 mies. leczenia)   | Model Weibulla dopasowany przy założeniach: średnio 8,1 mies. leczenia oraz 61% odsetka chorych którzy ukończyli pełne 12 mies. terapii (badanie <i>ExteNET</i> ) | Alternatywna krzywa, uwzględniająca możliwość wczesnego przerwania leczenia oraz kontynuacji terapii do max. 12 miesięcy   |

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w następujących podrozdziałach, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 8.3.1) i bez uwzględnienia RSS (Rozdział 8.3.2).

### 8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

| Wariant            | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Wariant podstawowy | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|                    | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| Wariant  | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Cena leku Nerlynx +10%                         | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Cena leku Nerlynx -10%                         | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min. | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max. | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Czas stosowania neratynibu – min.              | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |

Nerlynx® (neratynib)

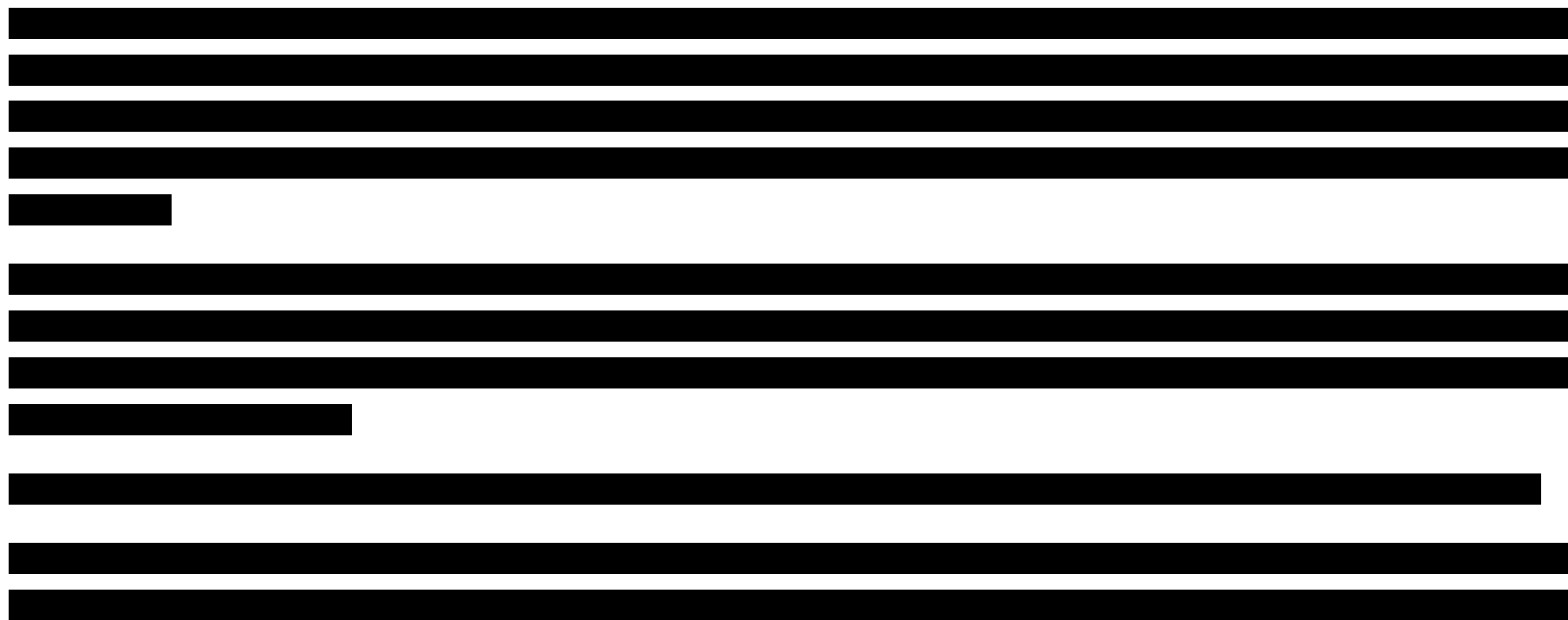
w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| Wariant   | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Czas stosowania neratynibu – max.                   | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Intensywność dawki neratynibu – min.                | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Intensywność dawki neratynibu – max.                | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Koszt leczenia wznovy uogólnionej – min.            | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Koszt leczenia wznovy uogólnionej – max.            | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznovy

| Wariant  | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| uzupełniającego                                    | Wydatki inkrementalne | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
|  | Wydatki na Nerlynx    | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
| Krzywa Weibulla czasu trwania leczenia neratynibem | Scenariusz istniejący | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
|  | Scenariusz nowy       | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
|  | Wydatki inkrementalne | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |
|  | Wydatki na Nerlynx    | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      | [REDACTED]      |



Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

### 8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 24 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

| Wariant  | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Wariant podstawowy                             | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Cena leku Nerlynx +10%                         | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Cena leku Nerlynx -10%                         | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min. | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| Wariant  | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max. | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Czas stosowania neratynibu – min.              | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Czas stosowania neratynibu – max.              | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Czas stosowania neratynibu – min.              | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Intensywność dawki neratynibu – min.           | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Intensywność dawki neratynibu – max.           | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz nowy       | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
| Koszt leczenia wznowy uogól-                   | Wydatki inkrementalne | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Wydatki na Nerlynx    | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |
|  | Scenariusz istniejący | ██████          | ██████          | ██████          | ██████          |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| Wariant   | Wydatki płatnika [zł] | Rok 1 (2021 r.) | Rok 2 (2022 r.) | Rok 3 (2023 r.) | Rok 4 (2024 r.) |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| nionej – min.   | Scenariusz nowy       | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Wydatki inkrementalne | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
| Koszt leczenia wznowy uogólnionej – max.                            | Scenariusz istniejący | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Scenariusz nowy       | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Wydatki inkrementalne | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
| Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia uzupełniającego | Wydatki na Nerlynx    | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Scenariusz istniejący | ████            | ████            | ██████          | ██████          |
|   | Scenariusz nowy       | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
| Krzywa Weibulla czasu trwania leczenia neratynibem                  | Wydatki inkrementalne | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Wydatki na Nerlynx    | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   | Scenariusz istniejący | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   |                       | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |
|   |                       | ████████        | ████████        | ████████        | ████████        |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy



## 9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania neratynibu (Nerlynx) w ramach programu leczenia pooperacyjnego wczesnego, HER-2 dodatniego raka piersi nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia raka piersi zdefiniowane w opisie programu (*PL Nerlynx 2019*).

## 10 Aspekty etyczne i społeczne

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

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

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 25).

Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Nerlynx.

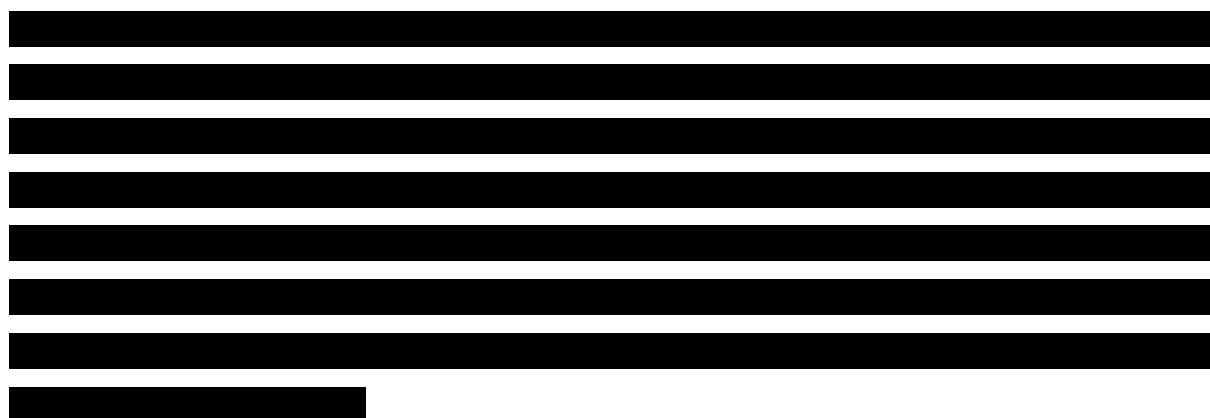
| Kryterium   | Ocena   |
|---|---|
| czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej  | Nie   |
| czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach   | Nie   |
| czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna  | Duża korzyść dla umiarkowanej populacji chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. |
| 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 | Tak   |
| czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne  | Nie   |

| Kryterium   | Ocena |
|---|-------|
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,   | Nie   |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;   | 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 uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania | Nie   |

## 11 Dyskusja i ograniczenia

Analizę przeprowadzono celem prognozy wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentek z wczesnym, HER2(+) HR(+)rakiem piersi po uprzednim leczeniu adjuwantowym z udziałem terapii anty-HER2, w przyjętym 4-letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych w rozważanym wskazaniu.

Głównymi aspektami analizy wpływu na budżet są oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz prognoza wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentek z rozważanej populacji docelowej w sytuacji braku dostępności wnioskowanej technologii (scenariusz istniejący) oraz po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego z udziałem neratynibu (scenariusz nowy).



Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Nerlynx 2019*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- w oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się częściowo danymi epidemiologicznymi z innych krajów. W szczególności, odsetek pacjentek z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych zaczerpnięto z analizy NICE (*NICE TA569*), co było uzasadnione brakiem analogicznych publikowanych danych pochodzących z populacji polskiej. Należy jednak zaznaczyć, że najważniejsze parametry oszacowania populacji, tj. liczba pacjentek stosujących leczenie przed- i pooperacyjne anty-HER2, oszacowano w oparciu o polskie dane, a wykorzystane wskaźniki kliniczne z innych krajów nie powinny się znacząco różnić w warunkach polskich
- Prognozowanie przyszłych udziałów rynkowych neratynibu jest obarczone niepewnością, gdyż ewentualne wprowadzenie w najbliższych latach innych terapii anty-HER2 wskazanych do stosowania w leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi (m.in. trastuzumab emtanzyna, pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem) może zmienić standardy leczenia pooperacyjnego i w konsekwencji wpłynąć na strukturę udziałów w rozważanej populacji. Z drugiej strony należy zauważyć, że zgodnie z wnioskowanym programem neratynib będzie mógł być zastosowany po dowolnej terapii uzupełniającej anty-HER2, w związku z czym obecność na rynku innych niż monoterapii trastuzumabem terapii adjuwantowych nie powinna znacząco wpłynąć na liczebność populacji docelowej dla produktu Nerlynx.

## 12 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Oszczędności związane z uniknięciem wznowy raka piersi są zauważalne już w horyzoncie analizy (7,3 mln zł w okresie czterech lat), jednak w pełni ujawnią się w horyzoncie wieloletnim, wraz z kumulacją liczby pacjentek

przeleczonych neratynibem. W związku z powyższym można oczekiwać, że po osiągnięciu docelowego udziału przez neratynib, inkrementalne wydatki płatnika będą zmniejszać się w kolejnych latach poza horyzontem analizy.

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

Pomimo istotnego przełomu, jakim było wprowadzenie do schematu leczenia chorych na raka terapii celowanej skierowanej przeciwko HER2 – trastuzumabu, wciąż wysoki odsetek pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi (ok. 25-30%) doświadcza wznowy nowotworu po leczeniu radykalnym (*Cameron 2017*). Subpopulacjami o szczególnie wysokim ryzyku wznowy są chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, u których stwierdzono wyjściowo zajęcie węzłów chłonnych (cecha N+) lub nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym. Dodatkowo zdecydowana większość (70-80%) wznów, do których dochodzi u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, stanowią wznowy odległe, uznawane za nieuleczalne (*Cameron 2017, von Minckwitz 2017*). Z danych dotyczących przeżycia pacjentek z rozpoznaniem HER2-dodatniej choroby przerzutowej wynika, że – pomimo leczenia zgodnego z aktualnymi standardami – ponad 50% z nich umiera w ciągu 5 lat (*Swain 2015*). W międzynarodowych wytycznych z 2019 roku, bazujących na rekomendacjach uzgodnionych podczas konferencji w St Gallen, podkreślono nadal istniejącą, pomimo znaczących postępów w leczeniu wczesnego raka piersi, istotną potrzebę zwiększenia skuteczności leczenia pacjentek z wysokim ryzykiem wznowy (*Burstein 2019*). Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zasadami refundacji nie ma możliwości dalszej intensyfikacji pooperacyjnego leczenia systemowego anty-HER2 w ocenianej populacji docelowej. Zastosowanie przedłużonego leczenia uzupełniającego u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych prowadzi do dalszego, ponad 40% zmniejszenia ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu w porównaniu z aktualnym standardem postępowania. Z perspektywy ekonomicznej skuteczniejsze leczenie raka we wczesnym stadium pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia chorych, u których nie doszło (lub doszło w starszym wieku) do rozsiewu choroby i przedwczesnej śmierci a także uniknięcie kosztów kolejnych linii leczenia choroby przerzutowej.

Omówione wyżej okoliczności wskazują, że refundacja neratynibu w ramach przedmiotowego programu lekowego, dającego możliwość dodatkowej redukcji ryzyka wznowy raka piersi po uprzednim leczeniu okołoperacyjnym anty-HER2, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Ocze-

kiwane zmniejszenie częstości wznów oznacza jednocześnie zmniejszenie ryzyka zgonu w docelowej populacji pacjentek.

## 13 Załączniki

### 13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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



| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|---|--|
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        | [REDACTED]  | [REDACTED]   |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy



| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|---|--|
| [REDACTED]        |   | [REDACTED]   |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

| ŚWIADCZENIOBIORCY | ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO<br>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
|-------------------|---|--|
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |
| [REDACTED]        |   |  |

Nerlynx® (neratynib)

w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, o wysokim ryzyku wznowy

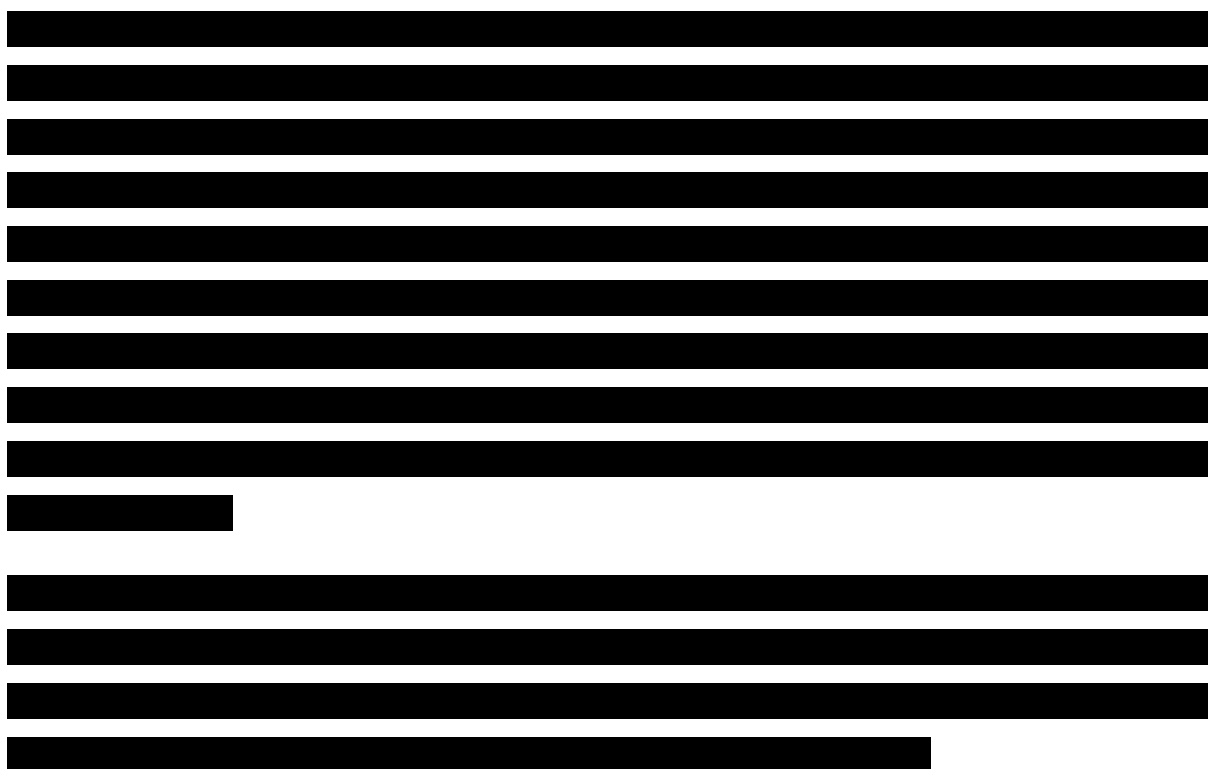
### 13.3 Oszacowanie odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2

[Redacted content]

Tabela 27.

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

[Redacted content]



### 13.4 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (*AE Nerlynx 2019*) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie jednej pacjentki w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W skład kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich, zarówno ponoszonych w trakcie leczenia uzupełniającego, jak i koszty leczenia wznowy raka piersi (zob. Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii (neratynib).

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia | Koszty miesięczne – Neratynib [zł] |                        |                                   |                       |         |              |                       |                 |               |                 |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------|--------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                                 | Ref. Nerlynx (z RSS)               | Ref. Nerlynx (bez RSS) | Podanie / monit. / diagn. w prog. | Profilaktyka biegunki | adj. HT | Leczenie AEs | Monit. w stanach zdr. | Leczenie wznowy | Razem (z RSS) | Razem (bez RSS) |
| 1                               | ████                               | ████                   | 252                               | 25                    | 32      | 1 825        | 6                     | 13              | ████          | ████            |
| 2                               | ████                               | ████                   | 252                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 41              | ████          | ████            |
| 3                               | ████                               | ████                   | 251                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 68              | ████          | ████            |
| 4                               | ████                               | ████                   | 251                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 91              | ████          | ████            |
| 5                               | ████                               | ████                   | 251                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 109             | ████          | ████            |
| 6                               | ████                               | ████                   | 250                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 123             | ████          | ████            |

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia | Koszty miesięczne – Neratynib [zł] |                        |                                   |                       |         |              |                       |                 |               |                 |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------|--------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                                 | Ref. Nerlynx (z RSS)               | Ref. Nerlynx (bez RSS) | Podanie / monit. / diagn. w prog. | Profilaktyka biegunki | adj. HT | Leczenie AEs | Monit. w stanach zdr. | Leczenie wznowy | Razem (z RSS) | Razem (bez RSS) |
| 7                               | ■                                  | ■                      | 249                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 134             | ■             | ■               |
| 8                               | ■                                  | ■                      | 249                               | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 141             | ■             | ■               |
| 9                               | ■                                  | ■                      | 36                                | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 146             | ■             | ■               |
| 10                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 146             | ■             | ■               |
| 11                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 147             | ■             | ■               |
| 12                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 32      | 0            | 6                     | 146             | ■             | ■               |
| 13                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 1 003           | ■             | ■               |
| 14                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 980             | ■             | ■               |
| 15                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 952             | ■             | ■               |
| 16                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 919             | ■             | ■               |
| 17                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 884             | ■             | ■               |
| 18                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 847             | ■             | ■               |
| 19                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 809             | ■             | ■               |
| 20                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 773             | ■             | ■               |
| 21                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 739             | ■             | ■               |
| 22                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 696             | ■             | ■               |
| 23                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 666             | ■             | ■               |
| 24                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 637             | ■             | ■               |
| 25                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 610             | ■             | ■               |
| 26                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 31      | 0            | 6                     | 585             | ■             | ■               |
| 27                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 561             | ■             | ■               |
| 28                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 539             | ■             | ■               |
| 29                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 519             | ■             | ■               |
| 30                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 499             | ■             | ■               |
| 31                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 481             | ■             | ■               |
| 32                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 6                     | 464             | ■             | ■               |
| 33                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 449             | ■             | ■               |
| 34                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 422             | ■             | ■               |
| 35                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 408             | ■             | ■               |
| 36                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 395             | ■             | ■               |
| 37                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 383             | ■             | ■               |
| 38                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 372             | ■             | ■               |

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia | Koszty miesięczne – Neratynib [zł] |                        |                                   |                       |         |              |                       |                 |               |                 |
|---------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------|--------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
|                                 | Ref. Nerlynx (z RSS)               | Ref. Nerlynx (bez RSS) | Podanie / monit. / diagn. w prog. | Profilaktyka biegunki | adj. HT | Leczenie AEs | Monit. w stanach zdr. | Leczenie wznowy | Razem (z RSS) | Razem (bez RSS) |
| 39                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 361             | ■             | ■               |
| 40                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 351             | ■             | ■               |
| 41                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 342             | ■             | ■               |
| 42                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 333             | ■             | ■               |
| 43                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 325             | ■             | ■               |
| 44                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 317             | ■             | ■               |
| 45                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 310             | ■             | ■               |
| 46                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 288             | ■             | ■               |
| 47                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 282             | ■             | ■               |
| 48                              | ■                                  | ■                      | 0                                 | 0                     | 30      | 0            | 5                     | 276             | ■             | ■               |

Tabela 29. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii (obserwacja).

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia | Koszty miesięczne – Obserwacja [zł] |              |                       |                 |       |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------|-------|
|                                 | adj. HT                             | Leczenie AEs | Monit. w stanach zdr. | Leczenie wznowy | Razem |
| 1                               | 32                                  | 178          | 6                     | 30              | 245   |
| 2                               | 32                                  | 0            | 6                     | 75              | 113   |
| 3                               | 32                                  | 0            | 6                     | 117             | 155   |
| 4                               | 32                                  | 0            | 6                     | 153             | 191   |
| 5                               | 32                                  | 0            | 6                     | 182             | 220   |
| 6                               | 32                                  | 0            | 6                     | 204             | 242   |
| 7                               | 32                                  | 0            | 6                     | 221             | 258   |
| 8                               | 32                                  | 0            | 6                     | 232             | 269   |
| 9                               | 31                                  | 0            | 6                     | 238             | 276   |
| 10                              | 31                                  | 0            | 6                     | 240             | 278   |
| 11                              | 31                                  | 0            | 6                     | 240             | 278   |
| 12                              | 31                                  | 0            | 6                     | 238             | 275   |
| 13                              | 31                                  | 0            | 6                     | 1 588           | 1 625 |
| 14                              | 31                                  | 0            | 6                     | 1 550           | 1 587 |
| 15                              | 31                                  | 0            | 6                     | 1 505           | 1 542 |
| 16                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 454           | 1 491 |
| 17                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 400           | 1 436 |

| Miesiąc od rozpoczęcia leczenia | Koszty miesięczne – Obserwacja [zł] |              |                       |                 |       |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------|-----------------|-------|
|                                 | adj. HT                             | Leczenie AEs | Monit. w stanach zdr. | Leczenie wznowy | Razem |
| 18                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 343           | 1 379 |
| 19                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 285           | 1 321 |
| 20                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 230           | 1 266 |
| 21                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 178           | 1 214 |
| 22                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 121           | 1 157 |
| 23                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 075           | 1 111 |
| 24                              | 30                                  | 0            | 6                     | 1 032           | 1 068 |
| 25                              | 29                                  | 0            | 6                     | 993             | 1 028 |
| 26                              | 29                                  | 0            | 6                     | 955             | 991   |
| 27                              | 29                                  | 0            | 6                     | 921             | 956   |
| 28                              | 29                                  | 0            | 6                     | 888             | 923   |
| 29                              | 29                                  | 0            | 6                     | 858             | 893   |
| 30                              | 29                                  | 0            | 6                     | 830             | 865   |
| 31                              | 29                                  | 0            | 6                     | 804             | 839   |
| 32                              | 29                                  | 0            | 6                     | 779             | 814   |
| 33                              | 29                                  | 0            | 6                     | 756             | 791   |
| 34                              | 29                                  | 0            | 6                     | 725             | 759   |
| 35                              | 29                                  | 0            | 6                     | 704             | 739   |
| 36                              | 29                                  | 0            | 6                     | 686             | 720   |
| 37                              | 29                                  | 0            | 6                     | 668             | 702   |
| 38                              | 29                                  | 0            | 6                     | 652             | 686   |
| 39                              | 28                                  | 0            | 6                     | 636             | 670   |
| 40                              | 28                                  | 0            | 5                     | 622             | 656   |
| 41                              | 28                                  | 0            | 5                     | 608             | 642   |
| 42                              | 28                                  | 0            | 5                     | 596             | 629   |
| 43                              | 28                                  | 0            | 5                     | 584             | 617   |
| 44                              | 28                                  | 0            | 5                     | 573             | 606   |
| 45                              | 28                                  | 0            | 5                     | 562             | 596   |
| 46                              | 28                                  | 0            | 5                     | 540             | 573   |
| 47                              | 28                                  | 0            | 5                     | 531             | 564   |
| 48                              | 28                                  | 0            | 5                     | 522             | 555   |

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

Tabela 30. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015).

| Województwo         | Liczba rozpoznania raka piersi | Odsetki z rozpoznaniem w stopniu: |              |              |              | Liczba pacjentów z rozpoznaniem w stopniu: |              |              |              |
|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|--------------|
|                     |                                | I                                 | II           | III          | IV           | I  | II           | III          | IV           |
| opolskie            | 447                            | 5%                                | 65%          | 19%          | 11%          | 22   | 291          | 85           | 49           |
| lubuskie            | 495                            | 7%                                | 52%          | 29%          | 12%          | 35   | 257          | 144          | 59           |
| podlaskie           | 509                            | 4%                                | 50%          | 31%          | 15%          | 20   | 255          | 158          | 76           |
| świętokrzyskie      | 577                            | 15%                               | 38%          | 24%          | 23%          | 87   | 219          | 138          | 133          |
| warmińsko-mazurskie | 676                            | 9%                                | 44%          | 32%          | 15%          | 61   | 297          | 216          | 101          |
| podkarpackie        | 866                            | 10%                               | 46%          | 26%          | 18%          | 87   | 398          | 225          | 156          |
| zachodniopomorskie  | 945                            | 11%                               | 59%          | 16%          | 14%          | 104  | 558          | 151          | 132          |
| lubelskie           | 966                            | 10%                               | 43%          | 32%          | 15%          | 97   | 415          | 309          | 145          |
| kujawsko-pomorskie  | 1 066                          | 7%                                | 50%          | 29%          | 13%          | 75   | 533          | 309          | 139          |
| pomorskie           | 1 242                          | 11%                               | 43%          | 29%          | 17%          | 137  | 534          | 360          | 211          |
| łódzkie             | 1 454                          | 17%                               | 38%          | 27%          | 17%          | 247  | 553          | 393          | 247          |
| małopolskie         | 1 465                          | 8%                                | 50%          | 29%          | 14%          | 117  | 733          | 425          | 205          |
| dolnośląskie        | 1 505                          | 24%                               | 34%          | 26%          | 15%          | 361  | 512          | 391          | 226          |
| wielkopolskie       | 1 750                          | 10%                               | 47%          | 32%          | 11%          | 175  | 823          | 560          | 193          |
| śląskie             | 2 487                          | 10%                               | 39%          | 35%          | 15%          | 249  | 970          | 870          | 373          |
| mazowieckie         | 3 022                          | 12%                               | 45%          | 30%          | 13%          | 363  | 1 360        | 907          | 393          |
| <b>Polska*</b>      | <b>19,4 tys.</b>               | <b>11,5%</b>                      | <b>44,8%</b> | <b>29,0%</b> | <b>14,6%</b> | <b>2 235</b>                               | <b>8 707</b> | <b>5 642</b> | <b>2 838</b> |

\* różnica w liczebności pacjentów z rozpoznaniem raka piersi w Polsce ogółem (suma liczby rozpoznań 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.



## Spis Tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nerlynx, 40 mg, 180 tabletek powlekanych (neratynib) we wskazaniu leczenia uzupełniającego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. .... | 17 |
| Tabela 2. [REDACTED] .....  | 25 |
| Tabela 3. [REDACTED] .....  | 30 |
| Tabela 4. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Nerlynx (neratynib) (wariant podstawowy). ....   | 32 |
| Tabela 5. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy). ....   | 34 |
| Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). ....   | 34 |
| Tabela 7. Założenia wariantu minimalnego (scenariusz nowy).....   | 36 |
| Tabela 8. Założenia wariantu maksymalnego (scenariusz nowy). ....   | 36 |
| Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych w analizie ekonomicznej. ....   | 37 |
| Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym. ....  | 38 |
| Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń. ....   | 39 |
| Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....   | 40 |
| Tabela 13. Szczegółowa struktura wydatków w analizie wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....  | 42 |
| Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....  | 43 |
| Tabela 15. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy. ....   | 44 |
| Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....  | 45 |
| Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS. ....  | 46 |
| Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....   | 46 |
| Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS. ....   | 47 |
| Tabela 20. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant minimalny. ....  | 47 |
| Tabela 21. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań neratynibu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny.....  | 48 |
| Tabela 22. Założenia wariantów analizy wrażliwości.....   | 49 |
| Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....  | 50 |
| Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....   | 54 |
| Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Nerlynx. ....   | 57 |



## Spis Wykresów

|   |    |
|---|----|
| Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla neratynibu w przedłużonym leczeniu uzupełniającym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych; oszacowanie na 2021 r. .... | 20 |
| Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS. ....   | 41 |
| Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....   | 44 |

## Piśmiennictwo

- AE Nerlynx 2019** [redacted] i wsp. Nerlynx (neratynib) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym HER2-dodatniego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Analiza ekonomiczna. Aestimo sc, Kraków, 2019.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AWA Kadcyła 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2019, zlecenie nr. 209/2018.
- Baselga 2012** Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12; 366(2): 109–119.
- 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
- Burstein 2019** Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Aug 2. pii: mdz235. [accepted manuscript]
- Cameron 2017** Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- ChPL Nerlynx** Charakterystyka produktu leczniczego Nerlynx.  
Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nerlynx>
- DGL 02/12/2019** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2019 r.  
Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7514.html>
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r.  
Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>.
- Gierczyński 2015** Gierczyński J, Lech-Marańda E, Gałązka-Sobotka M, Gryglewicz J, Didkowska J, Wojciechowska U, Warzocha K. Wyzwania systemowe stojące przed hematologią onkologiczną w aspekcie starzejącego się społeczeństwa w Polsce. *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 293–300.
- Jassem 2014** Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, Krajewski R, Krzakowski M, Mądry R, Potemski P, Rutkowski P, Siebert J, Windak A, Wysocki P. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 5, 415–435.
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia – Dane statystyczne.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012, 2, 41-47
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015.  
Dostępne online pod adresem: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2018.  
Dostępne online pod adresem: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/10/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
- NFZ 134/2019** ZARZĄDZENIE Nr 134/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 1 października 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego
- NFZ 97/2019** ZARZĄDZENIE Nr 97/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 lipca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 88/2019** ZARZĄDZENIE Nr 88/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 81/2019** ZARZĄDZENIE NR 81/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 38/2019** ZARZĄDZENIE Nr 38/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
- NICE TA569 Costing Template** Resource impact template: Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer (TA569). National Institute for Health and Care Excellence. Published: March 2019.  
Dostępne online pod adresem:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/resource-impact-template-excel-6722149789>
- PL Nerlynx 2019** Projekt programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50): Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi neratynibem”. Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
- PTOK 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i in. Rak Piersi. W: Jassem J, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce klinicznej – edukacja 2018, tom 4, nr 4.
- Raport 2017 Alivia** Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych w Polsce na tle aktualnej wiedzy medycznej. PEX Pharma Sequence, 2017.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.alivia.org.pl/raport2017/>

- Robidoux 2013** Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, Fehrenbacher L, Bear HD, Baez-Diaz L, Sarwar S, Margolese RG, Farrar WB, Brufsky AM, Shibata HR, Bandos H, Paik S, Costantino JP, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-1192.
- 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; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.
- UR 22/2019/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.
- UR 3/2019/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
- UR 21/2018/III** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- von Minckwitz 2017** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2017; 377(2):122-131.
- Zhao 2018** Zhao B, Zhao H, Zhao J. Impact of hormone receptor status on the efficacy of HER2-targeted treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):687-697. doi:10.1530/ERC-18-0029.