

Analiza wpływu na budżet płatnika

Kadcyla[®] (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 7 stycznia 2020 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy	14
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Kadcyła oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3 Populacja docelowa.....	17
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	17
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	30
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	31
3.4 Prognoza udziałów rynkowych	32
3.4.1 Scenariusz istniejący.....	32
3.4.2 Scenariusz nowy	33
4 Analiza kosztów	34
5 Podsumowanie danych wejściowych modelu	36
6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	37
7 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	38
7.1 Wariant podstawowy.....	38
7.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	38
7.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	39
7.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Kadcyła w scenariuszu nowym ..	41
7.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	42
7.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	42

7.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	43
7.2.3	Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Kadcyła w scenariuszu nowym ..	45
7.3	Analiza wrażliwości	47
7.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	48
7.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	52
8	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	55
9	Aspekty etyczne i społeczne	55
10	Dyskusja i ograniczenia	56
11	Wnioski końcowe	58
12	Załączniki.....	60
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	60
12.2	Wnioskowany program lekowy	61
12.3	Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii	64
12.4	Odsetki pCR w badaniach RWE włączonych do przeglądu oraz metaanaliza badań.....	67
12.5	Oszacowanie odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2 w 2018 r.....	71
12.6	Oszacowanie docelowego odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2 w wariantcie podstawowym.....	72
12.7	Oszacowanie odsetka pacjentek, które mogą otrzymać leczenie przedoperacyjne w schemacie PERT+TRAS+CTH	74
12.8	Liczebność populacji docelowej w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym.....	75
12.9	Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyła	77
12.10	Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (MPZ 2015)	78
	Spis Tabel	79
	Spis Wykresów	81
	Piśmiennictwo.....	82

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (z ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CTH	chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
fiol.	fiolka
HER2	receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HTA	ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHC	immunohistochemia (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
<i>i.v.</i>	podanie dożylnie leku
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPZ	Mapa Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Minister Zdrowia
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PERT	pertuzumab
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
RWE	dowody pochodzące z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real world evidence</i>)
<i>s.c.</i>	podanie podskórne leku

sc.	Scenariusz
T-DM1	trastuzumab emtanzyna
TK	tomografia komputerowa
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (z ang. <i>tumour</i> – guz pierwotny, <i>node</i> – węzeł chłonny, <i>metastasis</i> – przerzut odległy)
TRAS	trastuzumab
UR	Uchwała Rady (NFZ)
USG	badanie ultrasonograficzne
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) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna; T-DM1) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

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 Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu; przyjęto, że pacjentki aktualnie otrzymują standardową terapię adiuwantową anty-HER2 z zastosowaniem trastuzumabu, refundowaną ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”;
- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Kadcyła spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu (trastuzumab) przez wnioskowaną interwencję (trastuzumab emtanzyna).

Wynikiem głównym 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 dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu (tj. okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej). 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 2022 r. (2 lata).

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na raka piersi, danymi sprawozdawczymi Funduszu, publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi, jak również danymi udostępnionymi przez wnioskodawcę (analiza procesu diagnostyczno-terapeutycznego chorych na HER2-dodatniego raka piersi przed rozpoczęciem terapii anty-HER2 w Polsce oraz przegląd danych dotyczą-

cych odsetków pCR po leczeniu przedoperacyjnym). W oszacowaniu uwzględniono wszystkie kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego, przyjmując jako punkt wyjścia oszacowania roczną liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce.



Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Kadcyła 2020*). W obliczeniach przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 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 liczebności populacji docelowej.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Kadcyła 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 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pooperacyjnego (adiuwantowego) HER2-dodatniego raka piersi z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna, wynosi [redacted] w pierwszym roku po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego (2021 r.) oraz [redacted] w drugim roku refundacji (2022 r.).

Zgodnie z założeniem pełnego przejścia rynku w drugim roku, liczba pacjentek rozpoczynających leczenie adiuwantowe koniugatem trastuzumab emtanzyna w programie wynosi kolejno [redacted] w latach 2021-2022.

Wariant podstawowy AWB

Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyła, wynosi [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Bez uwzględnienia RSS

W analizie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla produktu, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wynoszą [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyła, wynosi [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Warianty skrajne AWB

Z uwzględnieniem RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariacie minimalnym: [REDACTED]
- w wariacie maksymalnym: [REDACTED].

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariacie minimalnym: [REDACTED];
- w wariacie maksymalnym: [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -15% do +21% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab emtanzyna (zmiana od -15% do +21%) oraz [REDACTED].

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła we wskazaniu leczenia adiuwantowego wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED], przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżet-

towych jest związane przede wszystkim z kosztem koniugatu trastuzumab emtanzyna. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii z wykorzystaniem leku Kadcyła jest uzasadniony jego wyższą skutecznością w stosunku do standardowej monoterapii trastuzumabem w tym wskazaniu, a wydatki inkrementalne powinny zmniejszać się w dalszych latach wskutek kumulacji oszczędności związanych z leczeniem wznów raka piersi.

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 znaczącej poprawy skuteczności leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w efekcie wprowadzenia przełomowej terapii trastuzumabem, istotny odsetek chorych nie osiąga całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym. Odsetek ten może wynosić, w zależności od ekspresji receptorów hormonalnych, od 30 do nawet 70% (Caparica 2019). Pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową, czyli chore, które przed operacją zostały poddane leczeniu systemowemu, a w pooperacyjnej ocenie patomorfologicznej stwierdzono u nich obecność inwazyjnego raka w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, są obciążone znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej – pCR).

Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową stwierdzoną w badaniu pooperacyjnym mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab, czyli konty-

nuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego aktywność okazała się w ich przypadku niewystarczająca. Niezadowalające wyniki leczenia rozważanej grupy chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, u których ryzyko wznowy jest wysokie z uwagi na brak całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym, świadczą o potrzebie zwiększenia skuteczności leczenia u tych pacjentek.

Refundacja terapii adiuwantowej koniugatem trastuzumab emtanzyna, której istotną korzyść w porównaniu do adiuwantowego trastuzumabu w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej wykazano w badaniu klinicznym *KATHERINE* (von Minckwitz 2019), stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentek, w przypadku których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktów leczniczych:

- Kadcyła, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,
- Kadcyła, 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji,

o wskazanie zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10: C50)”. Projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku 12.2 (str. 61).

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla koniugatu trastuzumab emtanzyna 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 koniugatu trastuzumab emtanzyna we wskazaniu leczenia adiuwantowego HER2-dodatniego 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 Kadcyła 2020*);

- 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 Kadcyła.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły zawiera Rozdział 7.3, str. 47).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010. W modelu (arkusz MS Excel) wszystkie obliczenia wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

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 (status refundacyjny obowiązujący w momencie złożenia wniosku refundacyjnego), zgodnie z którym produkt leczniczy Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) nie stanowi świadczenia gwarantowanego ze środków publicznych we wskazaniu leczenia pooperacyjnego (adiuwantowego) HER2-dodatniego raka piersi. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowany jest klasyczny trastuzumab, refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9 do *MZ 20/12/2019*).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Kadcyła we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Kadcyła spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu (trastuzumab) przez wnioskowaną interwencję (trastuzumab emtanzyna).

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, ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, 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 Kadcyła w horyzoncie pierwszych dwóch lat (pierwszego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją) od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]

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 2022 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 Kadcyła oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Kadcyła jest finansowany ze środków publicznych od 1 stycznia 2020 roku w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi (załącznik B.9 do MZ 20/12/2019).

Obecne warunki refundacji produktu Kadcyła zgodne z przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji leku Kadcyła (program lekowy B.9).

Nazwa i zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy (poziom odpłatności)
Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	05902768001044	7 760,88 zł	8 148,92 zł	8 148,92 zł	0 zł (bezpłatnie)
Kadcyła (trastuzumab emtanzyna), 160 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	05902768001051	12 417,84 zł	13 038,73 zł	13 038,73 zł	0 zł (bezpłatnie)

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych o proponowany program lekowy „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10: C50)” (Załącznik 12.2).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają instrument dzielenia ryzyka, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

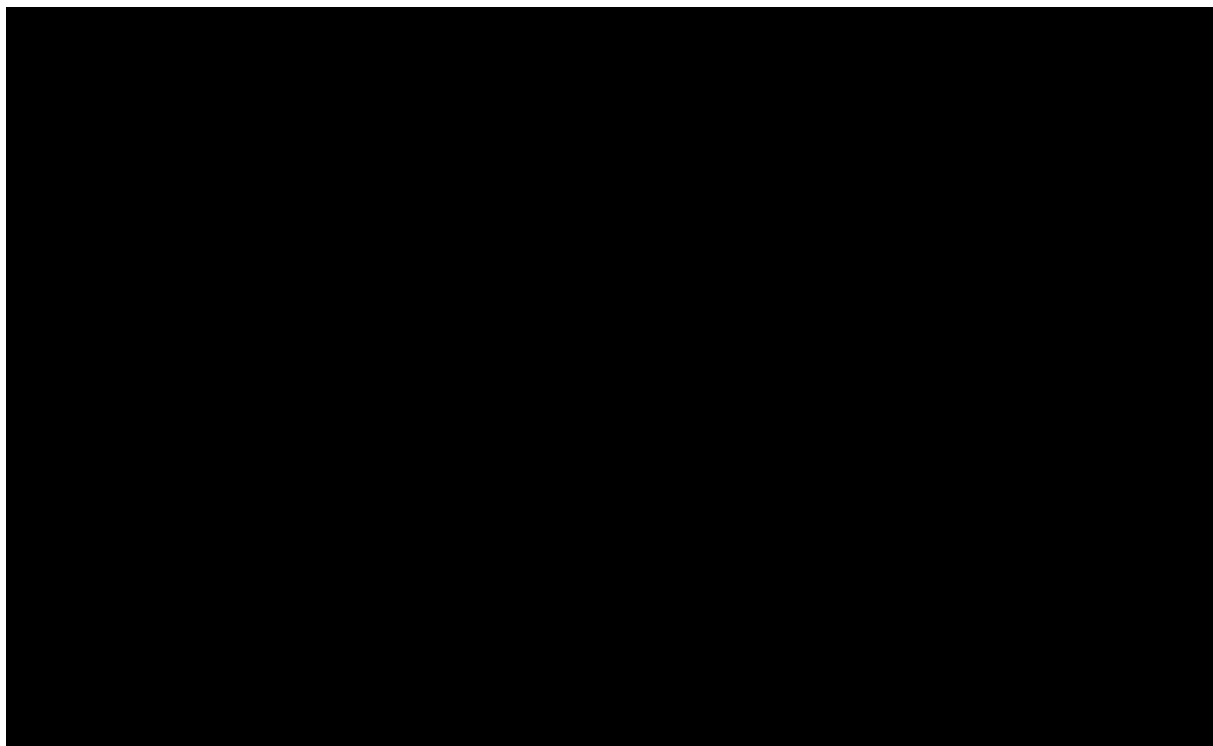
Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe Kadcyła 100 mg	Opakowanie jednostkowe Kadcyła 160 mg
Substancja czynna	trastuzumab emtanzyna	
Dawka	100 mg	160 mg
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	7 186,00 zł	11 498,00 zł
Urzędowa cena zbytu ²⁾	7 760,88 zł	12 417,84 zł
Cena hurtowa ³⁾	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Grupa limitowa ⁴⁾	„1082.1, Trastuzumab emtanzyna”	
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD ⁵⁾		
Liczba PDD w opakowaniu	1	1
Cena hurtowa / PDD		
Wysokość limitu finansowania	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	8 148,92 zł	13 038,73 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	879,81 zł	879,84 zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)		

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

12. [REDACTED].

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 koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) wczesnego HER2-dodatniego raka piersi; oszacowanie na przykładzie dla 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,

[REDACTED]

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.

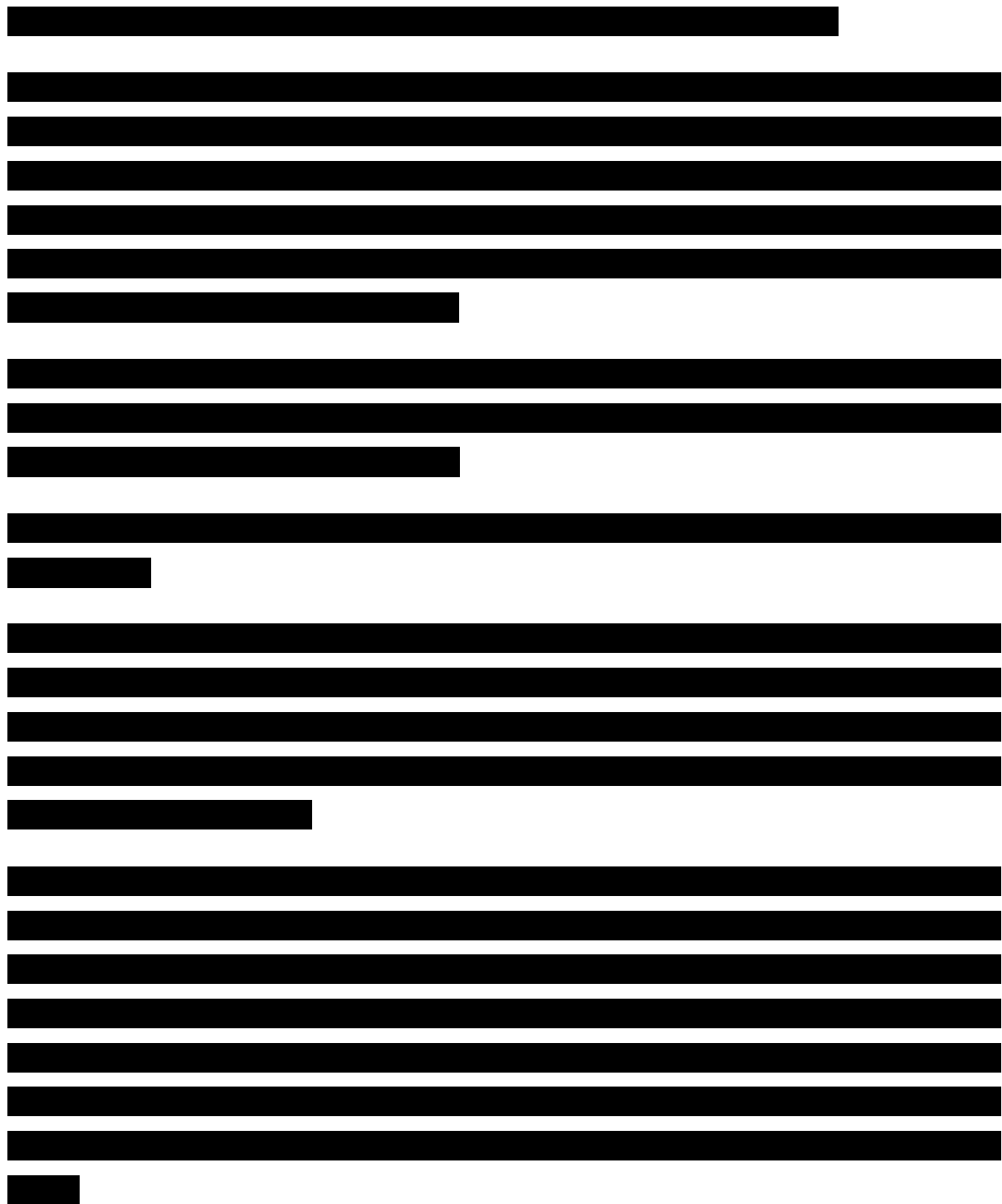
Raportowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów liczba nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi (ICD-10: C.50) u kobiet wyniosła 18 615 w 2016 roku (*KRN 2019*). Z kolei zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu piersi (ICD-10: C.50 lub D.05) w roku 2016 wyniosła 24,14 tys. przypadków w Polsce (*MPZ 2018*). Przyjmując, że udział rozpoznania 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 rozpoznania 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*).

W związku z niepewnością oszacowania zachorowalności na inwazyjnego raka piersi (C.50) w Polsce, w wariantcie podstawowym przyjęto średnią z przedstawionych alternatywnych oszacowań KRN i NFZ, tj. 20 720 nowych zachorowań w 2016 roku, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano odpowiednio zapadalność z KRN (18 615 nowych przypadków) oraz zapadalność rejestrowaną NFZ (22 824 nowych przypadków w 2016 roku). Przyjęte oszacowanie podstawowe (20,7 tys.) jest wyższe o 11% od zapadalności KRN, zatem mieści się w przedstawionym zakresie możliwego niedoszacowania danych KRN.

Liczbę nowych zachorowań na inwazyjnego raka piersi przeliczono na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet (2021 r.), zakładając średnioroczny wzrost zachorowalności w latach 2016-2024 na poziomie 0,9%. Wartość tę obliczono na podstawie prognozy wzrostu zachorowalności na raka piersi

w latach 2016-2029, przedstawionej w *MPZ 2015*, przeliczając skumulowany wzrost 13-letni (13%, z 20,3 tys. w 2016 r. do 22,9 tys. w 2029 r.) na okres roczny przy założeniu stałego w czasie tempa wzrostu. Przy powyższych założeniach, prognozowana liczba nowych zachorowań na raka piersi (C.50) w 2021 r. w Polsce wynosi $20\,720 \times (1 + 0,9\%)^5 = 21\,703$.



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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (C 50) (2021 r.)	21 703	średnia z zapadalności na raka piersi (C.50) wg KRN i NFZ w 2016 r. (MPZ 2018), powiększona o prognozowany wzrost zapadalności w latach 2016-2021 (MPZ 2015)
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
3			
4			
5			
6a			
6b			
7a			
7b			
8			
9			
Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok)			

Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w wersji elektronicznej modelu.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji docelowej w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet wynosi [redacted] w pierwszym roku refundacji produktu Kadcyła w ramach programu leczenia adiuwantowego wczesnego raka piersi (w 2021 r.).

Liczebność populacji w pozostałych latach oszacowano przy założeniu wzrostu populacji docelowej w tempie odpowiadającym wzrostowi zachorowalności na nowotwory piersi w Polsce – zgodnie z prognozą na lata 2016-2029 przedstawioną w *MPZ 2015* przyjęto, że średnioroczna stopa wzrostu zachorowań na raka piersi w wyniesie 0,9%. Wyznaczona w ten sposób liczebność populacji w bieżącym roku kalendarzowym (2020 r.) wynosi [redacted], a w drugim roku programu – [redacted].

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę liczby pacjentek leczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach 2-letniego horyzontu czasowego. Jako realistyczną datę wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Kadcyła przyjęto styczeń 2021 r.

Tabela 5. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant podstawowy).

Rok kalendarzowy	2020	2021	2022
Liczebność populacji docelowej ¹⁾	■	■	■
Kolejne lata refundacji mierząc od daty prognozowanego wprowadzenia refundacji (styczeń 2021)	■	■	■
Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia koniugatem trastuzumab emtanzyna	■	■	■

¹⁾ Dla roku 2021: obliczenia przedstawia Tabela 4; liczebność populacji wzrasta w tempie 0,9% odpowiadającym założonemu wzrostowi zachorowalności.

Oszacowana **liczebność populacji docelowej** pacjentek, które kwalifikowałyby się do stosowania koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium, wynosi ■ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu refundacji produktu Kadcyła we wnioskowanym wskazaniu (lata 2021-2022).

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano ponadto w ramach analizy wariantów skrajnych (zob. Rozdział 7.2) oraz analizy wrażliwości (zob. Rozdział 7.3).

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

Zgodnie z zapisami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Kadcyła*), wskazania rejestracyjne do zastosowania produktu leczniczego Kadcyła obejmują:

- leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksoidem
- adiuwantowe leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

Począwszy od 1 stycznia 2020 roku, produkt leczniczy Kadcyła jest refundowany w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9 do MZ 20/12/2019), we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Liczebność populacji w ww. wskazaniu, oszacowana w ramach analizy wnioskodawcy ocenianej przez AOTMiT w 2019 r., wynosi 481, 491, 501 i 511 pacjentek w pierwszych czterech latach po objęciu refundacją; oszacowania eksperta klinicznego (dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej), przedstawione na potrzeby analizy weryfikacyjnej, były zbliżone – ok. 550 pacjentek (AWA Kadcyła 2019). Należy zaznaczyć, że w analizie weryfikacyjnej nie zamieszczono uwag dotyczących tego oszacowania, w związku z czym można je przyjąć za wiarygodne.

Oszacowanie liczebności populacji we wskazaniu leczenia adiuwantowego dorosłych pacjentek chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi, które nie uzyskały pCR po leczeniu neoadiuwantowym anty-HER2, przedstawiono w Rozdziale 3.1 ([REDAKTOWANE] w 2021 r.).

Zestawienie łącznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia (Kadcyła) może być stosowana, przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło oszacowania
Leczenie zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi	ok. 500 pacjentek	Oszacowanie własne; AWA Kadcyła 2019
Leczenie adiuwantowe wczesnego HER2-dodatniego raka piersi	[REDAKTOWANE]	Zgodnie z oszacowaniem liczebności populacji docelowej (szczegóły w Rozdziale 3.1)

Sumując liczebność populacji dla leku Kadcyła w zarejestrowanych wskazaniach uzyskano łączną populację liczącą ok. [REDAKTOWANE], u których wnioskowana technologia (Kadcyła) może być stosowana.

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

Począwszy od 1 stycznia 2020 roku, produkt leczniczy Kadcyła jest refundowany w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych w programie lekowym „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” (załącznik B.9 do MZ 20/12/2019), we wskazaniu leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy w ramach analizy ocenianej przez AOTMiT w 2019 r., prognozowana liczba chorych objętych leczeniem T-DM1 w pierwszym roku refundacji wynosi 162

pacjentki (AWA Kadcyła 2019). Ze względu na niedawne wprowadzenie produktu Kadcyła na wykaz leków refundowanych, dostępne na moment przeprowadzenia analizy dane sprawozdawcze DGL NFZ nie obejmują stosowania produktu Kadcyła.

3.4 Prognoza udziałów rynkowych





W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu adiuwantowym HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Kadcyła i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Kadcyła zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu).

3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji koniugatu trastuzumab emtanzyna ze środków publicznych we wskazaniu do leczenia adiuwantowego HER2-dodatniego raka piersi. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki z populacji docelowej będą otrzymywać klasyczny trastuzumab, który jest finansowany (zarówno w postaci dożylniej i podskórnej) ze środków publicznych w ramach programu „Leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) lub pooperacyjne (adiuwantowe) raka piersi trastuzumabem” stanowiącego część programu lekowego „B.9. Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”, i stanowi lek z wyboru w leczeniu okołoperacyjnym wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. Kryteria kwalifikacji do istniejącego programu leczenia pooperacyjnego trastuzumabem są znacznie szersze niż kryteria włączania do wnioskowanego programu dla koniugatu trastuzumab emtanzyna, dlatego uprawnione jest założenie, że obecnie wszystkie pacjentki z populacji docelowej są kwalifikowane do leczenia adiuwantowego trastuzumabem. Tabela 7 przedstawia strukturę leczenia w rozważanej populacji docelowej, w odsetku i liczbie pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Kadcyła we wnioskowanym wskazaniu.














Tabela 7. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym.

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)		
Trastuzumab	100%	100%

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Trastuzumab emtanzyna	0%	0%
Liczba nowych pacjentek		
Trastuzumab		
Trastuzumab emtanzyna		

Liczba wszystkich pacjentek objętych leczeniem w danym roku, uwzględniająca pacjentki nowo włączone i kontynuujące terapię, stanowi wyniki modelowania przepływu pacjentek w modelu wpływu na budżet (zob. Rozdział 7.1.3).

3.4.2 Scenariusz nowy








 Liczbę pacjentek włączonych do wnioskowanego programu zgodnie z założeniami wariantu podstawowego przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentek)		
Trastuzumab		
Trastuzumab emtanzyna		
Liczba nowych pacjentek		
Trastuzumab		

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Trastuzumab emtanzyna	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba pacjentek, które rozpoczną leczenie adiuwantowe z zastosowaniem produktu Kadcyła w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu lekowego, wynosi [REDACTED].

Liczba wszystkich pacjentek objętych leczeniem w danym roku, uwzględniająca pacjentki nowo włączone i kontynuujące terapię, stanowi wyniki modelowania przepływu pacjentek w modelu wpływu na budżet (zob. Rozdział 7.1.3).

Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez T-DM1 testowano w ramach analizy wrażliwości.

4 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Kadcyła 2020*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesiące od rozpoczęcia terapii adiuwantowej (z zastosowaniem T-DM1 lub TRAS) 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 z leczeniem adiuwantowym
 - Koszty porównywanych interwencji (trastuzumab emtanzyna; trastuzumab)
 - Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia w programie
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie iDFS i remisji)
- Koszty leczenia wznowy raka piersi
 - Koszty leczenia systemowego (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej)
 - Koszty opieki terminalnej.

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

W analizie przyjęto, że udziały poszczególnych wielkości fiolek w całkowitym zużyciu koniugatu trastuzumab emtanzyna wynoszą odpowiednio 68% (Kadcyla 100 mg) i 32% (Kadcyla 160 mg). Udziały te wyznaczone na podstawie wielkości sprzedaży poszczególnych fiolek na rynkach europejskich w pierwszych latach po wprowadzeniu koniugatu trastuzumab emtanzyna (dane dostarczone przez Wnioskodawcę; zob. Załącznik 12.9).

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

Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt koniugatu trastuzumab emtanzyna	[REDACTED]	Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Kadcyla</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
Koszt trastuzumabu	TRAS s.c.: [REDACTED] / cykl 21-dn. TRAS i.v.: 2 716,81 zł / cykl 21-dn.	Dawkowanie: zgodnie z <i>ChPL Herceptin</i> Cena jednostkowa: <i>DGL 31/12/2019</i> (TRAS i.v.), informacja od wnioskodawcy (TRAS s.c.)
Koszty podania leków w programie lekowym	T-DM1: 486,72 zł / cykl TRAS i.v.: 486,72 zł / cykl TRAS s.c.: 358,01 zł / cykl 21-dn.	zał. 1 do <i>NFZ 160/2019</i> ; <i>UR 22/2019/III</i>
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	1 725,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.9 (zał. 2. do <i>NFZ 160/2019</i>)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty / 1 pacjentkę: 98,35 zł (T-DM1), 26,49 zł (TRAS)	Szczegółowe omówienie w <i>AE Kadcyla 2020</i>
Miesięczny koszt monitorowania w stanie iDFS	43,17 zł (lata 1-2); 5,58 zł (lata 3-5)	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Miesięczny koszt monitorowania w leczeniu wznowy miejscowej	88,83 zł	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Miesięczny koszt monitorowania w stanie remisji	5,58 zł (lata 1-2)	Założenia modelu globalnego; wyceny jednostkowe na podst. katalogu AOS
Koszt leczenia wznowy miejscowej raka piersi	1 531 zł (za miesiąc)	Szczegółowe omówienie w <i>AE Kadcyla 2020</i>
Koszt leczenia wznowy uogólnionej raka piersi (mBC)	[REDACTED]	Szczegółowe omówienie w <i>AE Kadcyla 2020</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt opieki końca życia	12 890,82 zł	AE Kisqali 2017, zaktualizowane o CPI

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Kadcyła 2020*. W Załączniku 12.3 (str. 64) przedstawiono tabelaryczne zestawienie niedyskontowanych kosztów ponoszonych w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

5 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
Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe		
Liczebność populacji docelowej	Rok 1 (2021 r.): [REDACTED] Rok 2 (2022 r.): [REDACTED]	Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ, publikowanej literatury oraz badania <i>Roche 2016</i>
Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym	[REDACTED] [REDACTED]	Założenie własne, zgodne ze stanem aktualnym
Udziały rynkowe w scenariuszu nowym	[REDACTED] [REDACTED]	Prognoza własna
Tempo włączania pacjentek do leczenia	Równomierne w skali roku (stała miesięczna liczba rozpoczynających leczenie w danym roku)	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych (oraz brakiem populacji zastanej oczekującej na leczenie)
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie parametrów kosztowych zamieszczono w Rozdziale 4 (Tabela 9), a zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w Załączniku 12.3, str. 64).	<i>AE Kadcyła 2020</i>
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji leku	01.01.2021	Założenie własne

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Kadcyla w leczeniu DRP		
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2021-12.2022)	Założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 miesiąc	Założenie własne

6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentek wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu aktualnym dla pierwszego roku, po przyjęciu liczebności populacji docelowej równej [REDAKTOWANE] (stan na 2020 rok, zgodnie z założeniami omówionymi w Rozdziale 3.1, str. 17). Przedstawione wydatki dotyczą pacjentek z populacji docelowej rozpoczynających (równomiernie w skali roku) leczenie adiuwantowe w 2020 r.

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

Schemat leczenia	Wydatki płatnika [zł]
T-DM1	0
TRAS	[REDAKTOWANE]
Całkowite wydatki płatnika	[REDAKTOWANE]

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentek we wnioskowanym wskazaniu w 2019 roku oszacowano na kwotę około [REDAKTOWANE]. Wydatki te obejmują wyłącznie koszty jednoroczne u pacjentek, które kwalifikowałyby się do objęcia wnioskowanym programem. Należy mieć na uwadze, że wydatki na leczenie tych pacjentek w kolejnych latach będą wyższe wskutek kumulowania się liczby wznów raka piersi (zwłaszcza późnych wznów > 12 mies., związanych z bardzo wysokim kosztem leczenia).

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

7 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy (Rozdział 7.1), wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym; Rozdział 7.2), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości (Rozdział 7.3). Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

7.1 Wariant podstawowy

7.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

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

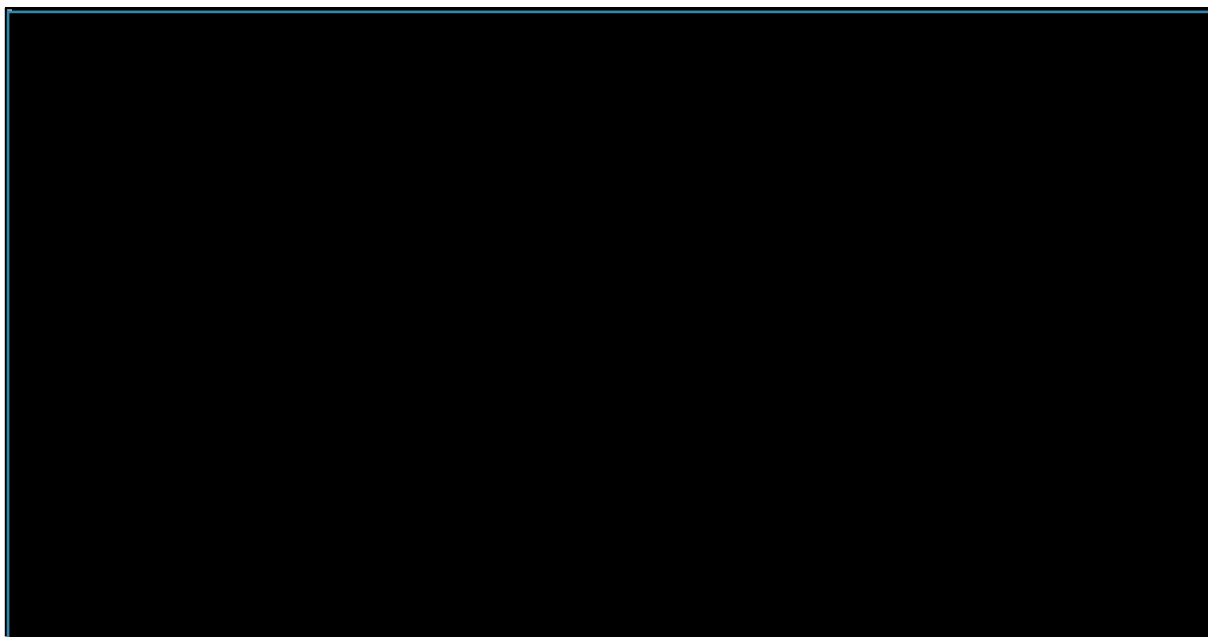
Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	██████████
	Kadcyła 160 mg	██████████
	Kadcyła – łącznie	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Kadcyła 100 mg	██████████
	Kadcyła 160 mg	██████████
	Kadcyła – łącznie	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, ██████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyła we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDAKTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. Łączna wartość udzielonych rabatów na zakup produktu Kadcyła w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, tj. różnica między wartością refundacji produktu Kadcyła w wariantach bez RSS i z RSS, wynosi kolejno [REDAKTED]

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

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



Wzrost wydatków w obu porównywanych scenariuszach w drugim roku analizy jest związany przede wszystkim z faktem, że pacjentki są włączane do leczenia (równomiernie) w ciągu całego roku, a ze względu na stosunkowo długi czas leczenia adiuwantowego (ok. 9 miesięcy), znaczący odsetek pacjentek włączonych do leczenia w pierwszym roku będzie kontynuować terapię w roku następnym, co prowadzi do kumulacji liczby leczonych. Efekt ten ulega stabilizacji już po drugim roku, dlatego też oczekuje się, że w kolejnych latach, wykraczających poza horyzont czasowy analizy, wysokość rocznych wydatków inkrementalnych ulegnie stabilizacji, a nawet – biorąc pod uwagę kumulację długookresowych oszczędności w kosztach leczenia wznowy choroby – potencjalnej redukcji w czasie.

7.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	██████████
	Kadcyła 160 mg	██████████
	Kadcyła – łącznie	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Kadcyła 100 mg	██████████
	Kadcyła 160 mg	██████████
	Kadcyła – łącznie	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Kadcyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kadcyła, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

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



7.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Kadcyła w scenariuszu nowym

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące prognozowanej liczby pacjentek objętych programem lekowym z zastosowaniem koniugatu trastuzumab emtanzyna oraz liczby zrefundowanych opakowań produktu Kadcyła.

Tabela 14. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.

	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Liczba pacjentek rozpoczynających terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna	■	■
Liczba pacjentek kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	■	■
Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie koniugatem trastuzumab emtanzyna	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyła 100 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyła 160 mg	■	■

Całkowita liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę leku) w programie w drugim roku jest wyższa od liczby nowo włączonych pacjentek, co wynika z kumulacji pacjentek z pierwszego roku (w modelu założono równomierne wchodzenie pacjentek w ciąg roku). Średniomiesięczna liczba leczonych w programie wynosi ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku.

7.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

7.2.1 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 15 i Tabela 16.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	■
	Kadcyła 160 mg	■
	Kadcyła – łącznie	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Kadcyła 100 mg	■
	Kadcyła 160 mg	■
	Kadcyła – łącznie	■

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno [REDAKTOWANE]. Łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2021-2022 r.), inkrementalne wydatki są niższe o [REDAKTOWANE] względem oszacowania podstawowego.

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

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	[REDAKTOWANE]
	Kadcyła 160 mg	[REDAKTOWANE]
	Kadcyła – łącznie	[REDAKTOWANE]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Kadcyła 100 mg	[REDAKTOWANE]
	Kadcyła 160 mg	[REDAKTOWANE]
	Kadcyła – łącznie	[REDAKTOWANE]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [REDAKTOWANE]. Łącznie w horyzoncie dwuletnim (2021-2022 r.), inkrementalne wydatki są wyższe o [REDAKTOWANE] względem oszacowania podstawowego.

7.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyła, przedstawia kolejno Tabela 17 i Tabela 18.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	████████
	Kadcyła 160 mg	████████
	Kadcyła – łącznie	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Kadcyła 100 mg	████████
	Kadcyła 160 mg	████████
	Kadcyła – łącznie	████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno ██████████. Łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2021-2022 r.), inkrementalne wydatki są niższe ██████████ względem oszacowania podstawowego.

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

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Kadcyła w leczeniu adiuwantowym [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	Kadcyła 100 mg	████████
	Kadcyła 160 mg	████████
	Kadcyła – łącznie	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs	Kadcyła 100 mg	████████
	Kadcyła 160 mg	████████

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Scenariusz	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
sc. istniejący		
Kadcyla – łącznie		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach maksymalnych wynoszą kolejno [redacted] [redacted]. Łącznie w horyzoncie dwuletnim, inkrementalne wydatki są wyższe o [redacted] względem oszacowania podstawowego.

7.2.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Kadcyla w scenariuszu nowym

Prognozowany przepływ pacjentek w programie oraz wielkość zapotrzebowania na produkt leczniczy Kadcyla przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariantach minimalnym (Tabela 19) i maksymalnym (Tabela 20).

Tabela 19. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant minimalny.

	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Liczba pacjentek rozpoczynających terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentek kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	[redacted]	[redacted]
Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych miesięcznie koniugatem trastuzumab emtanzyna	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyla 100 mg	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyla 160 mg	[redacted]	[redacted]

Tabela 20. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny.

	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
Liczba pacjentek rozpoczynających terapię koniugatem trastuzumab emtanzyna	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentek kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich latach	[redacted]	[redacted]
Łączna liczba pacjentek otrzymujących leczenie (co najmniej 1 dawkę) w danym roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych miesięcznie koniugatem trastuzumab emtanzyna	[redacted]	[redacted]

	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)
zyna		
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyła 100 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań leku Kadcyła 160 mg	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

7.3 Analiza wrażliwości

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Założenia wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
1				
2				
3	Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min.		18 615 (2016 r.)	Zapadalność wg KRN
4	Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max.	20 720 (2016 r.)	22 824 (2016 r.)	Zapadalność rejestrowana wg NFZ (MPZ 2018)
5	Max liczba cykli T-DM1	Średnio 12,64 (zgodnie z podstawową krzywą czasu leczenia T-DM1 w AE Kadcyła 2020)	14	Maksymalna liczba cykli w badaniu KATHERINE
6	Udziały rynkowe T-DM1 – min.			
7	Udziały rynkowe T-DM1 – max.			
8	Odsetek chorych bez pCR – min.	54% (po TRAS+CTH) 43% (po PERT+TRAS+CTH)	49% (po TRAS+CTH) 36% (po PERT+TRAS+CTH)	na podstawie górnej granicy 95% dla pCR (metaanaliza własna badań włączy-

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
				nych do przeglądu <i>Mahajan 2019</i>)
9	Odsetek chorych bez pCR – max.		58% (po TRAS+CTH) 50% (po PERT+TRAS+CTH)	na podstawie dolnej granicy 95% dla pCR (metaanaliza własna badań włączonych do przeglądu <i>Mahajan 2019</i>)
10	Technologia opcjonalna - TRAS s.c.	Technologia opcjonalna - TRAS s.c. lub i.v., udziały:	TRAS s.c. – 100% TRAS i.v. – 0%	Założenie skrajne
11	Technologia opcjonalna - TRAS i.v.	TRAS s.c. – 72% TRAS i.v. – 28%	TRAS s.c. – 0% TRAS i.v. – 100%	Założenie skrajne
12	Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego (leki, podanie, monitorowanie i diagnostyka, leczenie AEs)	Uwzględnienie kosztów zarówno w okresie leczenia, jak i po zakończeniu leczenia (w tym leczenie po wystąpieniu nawrotu raka piersi, opieka terminalna)	Uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego	Założenie własne; wariant z uwzględnieniem wyłącznie kosztów ponoszonych w ramach programu lekowego

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w następujących podrozdziałach, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 7.3.1) i bez uwzględnienia RSS (Rozdział 7.3.2).

7.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
Wariant podstawowy	Scenariusz istniejący	■	■
	Scenariusz nowy	■	■
	Wydatki inkrementalne	■	■

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
██████████	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
██████████	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min.	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max.	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
Max liczba cykli T-DM1	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
Udziały rynkowe T-DM1 – min.	Scenariusz istniejący	██████	██████

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
Udziały rynkowe T-DM1 – max.	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
Odsetek chorych bez pCR – min.	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
Odsetek chorych bez pCR – max.	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
Technologia opcjonalna - TRAS s.c.	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
Technologia opcjonalna - TRAS i.v.	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -15% do +21% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z udziałem rynkowym koniugatu trastuzumab emtanzyna (zmiana od -15% do +21%) ██████████.

Umiarkowany wzrost dwuletnich wydatków inkrementalnych zaobserwowano ponadto w wariacie z założeniem maksymalnej liczby cykli T-DM1 (wzrost o 15%) oraz w wariacie z maksymalnym odsetkiem chorych z chorobą resztkową (wzrost o 12%). Analogicznie, w przypadku założenia w oszacowaniu populacji minimalnego odsetka chorych nie uzyskujących pCR po leczeniu przedoperacyjnym, wydatki inkrementalne spadają o 13% względem oszacowania podstawowego.

Zmiana wyniku podstawowego w pozostałych wariantach nie przekraczała 10%. W szczególności, założenie minimalnej i maksymalnej zachorowalności na raka piersi powodowało niewielką, 10% zmianę inkrementalnych wydatków. Podobnie, przyjęcie skrajnych udziałów trastuzumabu w postaci podskórnej i dożylniej powodowało zmianę inkrementalnych wydatków dwuletnich od -1% do +2%.

Inkrementalne wydatki płatnika w analizie z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego były nieco wyższe niż w wariacie podstawowym, co potwierdza, że zastosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna wiąże się z oszczędnościami długookresowych kosztów leczenia wznowy raka

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

piersi. Należy oczekiwać, że oszczędności te będą bardziej zauważalne w dalszym horyzoncie czasowym wskutek kumulacji liczby przeleczonych koniugatem trastuzumab emtanzyna w programie oraz faktem, że ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się przez co najmniej 10 lat po leczeniu okołoperacyjnym.

7.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 23 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
Wariant podstawowy	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
████████████████████	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
████████████████████	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
Liczba nowych zachorowań na raka piersi – min.	Scenariusz istniejący	██████	██████

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
Liczba nowych zachorowań na raka piersi – max.	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
Max liczba cykli T-DM1	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
Udziały rynkowe T-DM1 – min.	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
	Wydatki inkrementalne	██████	██████
Udziały rynkowe T-DM1 – max.	Wydatki na ref. leku Kadcyła	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████
Odsetek chorych bez pCR – min.	Wydatki inkrementalne	██████	██████
	Scenariusz istniejący	██████	██████
	Scenariusz nowy	██████	██████

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	I rok	II rok
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████
Odsetek chorych bez pCR – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████
Technologia opcjonalna - TRAS s.c.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████
Technologia opcjonalna - TRAS i.v.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████
Analiza z uwzględnieniem wyłącznie kosztów leczenia adiuwantowego	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na ref. leku Kadcyła	████████	████████

Wpływ poszczególnych wariantów AW na względną zmianę wydatków inkrementalnych jest bardzo zbliżony jak w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Kadcyła – inkrementalne wydatki płatnika zmieniały się w granicach od -15% do 21% względem oszacowania podstawowego, a warianty odpowiedzialne za największą zmianę wyników pokrywały się z analizą z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 7.3.1).

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

8 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania koniugatu trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) 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 Kadcyla 2020*).

9 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Kadcyla 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 Kadcyla 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 24).

Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kadcyla.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla 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	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

10 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium, u których występuje inwazyjna choroba resztkowa w piersi i (lub) przerzuty w węzłach chłonnych, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2.

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 koniugatu trastuzumab emtanzyna (scenariusz nowy).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wyraźny wzrost wydatków płatnika (ok. ██████ w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej), przy czym w wariantach podstawowym oszacowań założono konserwatywnie pełną penetrację rynku przez trastuzumab emtanzyna już w drugim roku refundacji. Inkrementalne wydatki NFZ w wariantach skrajnych, minimalnym i maksymalnym, są odpowiednio o ██████ niższe oraz o ██████ wyższe w horyzoncie dwuletnim (tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej) w stosunku do oszacowania podstawowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano przede wszystkim w oparciu o polskie dane epidemiologiczne oraz dane sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia. W szczególności wykorzystano udostępnione przez wnioskodawcę wyniki badania mającego na celu analizę procesu diagnostyczno-terapeutycznego chorych na HER2-dodatniego raka piersi przed rozpoczęciem terapii antyHER2 w Polsce (Roche 2016).

Przyjmując jako punkt wyjścia prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka piersi w Polsce, w oszacowaniu liczebności populacji uwzględniono wszystkie kryteria kwalifikacji do programu lekowego (PL Kadcyła 2020; zob. także Rozdział 12.2).

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równoległe analizy ekonomicznej (AE Kadcyła 2020), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

[Redacted content]

11 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kadcyła we wskazaniu leczenia adiuwantowego wczesnego HER-2 dodatniego raka piersi spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDAKTOWANE], przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z kosztem koniugatu trastuzumab emtanzyna. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii z wykorzystaniem leku Kadcyła jest uzasadniony jego wyższą skutecznością w stosunku do standardowej monoterapii trastuzumabem w tym wskazaniu, a wydatki inkrementalne powinny zmniejszać się w dalszych latach wskutek kumulacji oszczędności związanych z leczeniem wznów raka piersi.

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 znaczącej poprawy skuteczności leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi w efekcie wprowadzenia przełomowej terapii trastuzumabem, istotny odsetek chorych nie osiąga całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym. Odsetek ten może wynosić, w zależności od ekspresji receptorów hormonalnych, od 30 do nawet 70% (*Caparica 2019*). Pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową, czyli chore, które przed operacją zostały poddane leczeniu systemowemu, a w pooperacyjnej ocenie patomorfologicznej stwierdzono u nich obecność inwazyjnego raka w piersi i/lub przerzutów w węzłach chłonnych, są obciążone znacznie wyższym ryzykiem wznowy, w porównaniu do chorych, u których leczenie neoadiuwantowe doprowadziło do eradykacji inwazyjnego nowotworu (tj. całkowitej odpowiedzi patologicznej – pCR).

Obecnie w Polsce pacjentki z inwazyjną chorobą resztkową stwierdzoną w badaniu pooperacyjnym mogą w leczeniu adiuwantowym, spośród leków ukierunkowanych molekularnie, otrzymywać jedynie trastuzumab, czyli kontynuować leczenie anty-HER2 zastosowane przedoperacyjnie, którego aktywność okazała się w ich przypadku niewystarczająca. Niezadowalające wyniki leczenia rozważanej grupy chorych na wczesnego raka HER2-dodatniego, u których ryzyko wznowy jest wysokie z uwagi na brak całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu neoadiuwantowym, świadczą o potrzebie zwiększenia skuteczności leczenia u tych pacjentek.

Refundacja terapii adiuwantowej koniugatem trastuzumab emtanzyna, której istotną korzyść w porównaniu do adiuwantowego trastuzumabu w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej oraz przeżycia wolnego od wznowy odległej wykazano w badaniu klinicznym *KATHERINE* (von Minckwitz 2019), stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentek, w przypadku których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		

Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

12.3 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych miesiącach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (*AE Kadcyła 2020*) przygotowano zestawienie oszacowań niedyskontowanych 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 adiuwantowego (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia, leczenie AEs), remisji choroby (monitorowanie) jak i po wystąpieniu wznowy (pierwsza i druga linia leczenia systemowego, opieka terminalna). Rozkład kosztów refundacji produktu Kadcyła jest zgodny z przebiegiem podstawowej krzywej czasu trwania leczenia T-DM1 w modelu ekonomicznym (*AE Kadcyła 2020*).

Tabela 26. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (z RSS) w kolejnych miesiącach terapii.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	T-DM1 (z RSS)							Razem
	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna		
1	■	■	■	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■	■	■	
3	■	■	■	■	■	■	■	
4	■	■	■	■	■	■	■	
5	■	■	■	■	■	■	■	
6	■	■	■	■	■	■	■	
7	■	■	■	■	■	■	■	
8	■	■	■	■	■	■	■	
9	■	■	■	■	■	■	■	
10	■	■	■	■	■	■	■	
11	■	■	■	■	■	■	■	
12	■	■	■	■	■	■	■	
13	■	■	■	■	■	■	■	
14	■	■	■	■	■	■	■	
15	■	■	■	■	■	■	■	
16	■	■	■	■	■	■	■	
17	■	■	■	■	■	■	■	
18	■	■	■	■	■	■	■	
19	■	■	■	■	■	■	■	

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	T-DM1 (z RSS)						
	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna	Razem
20	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 27. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (bez RSS) w kolejnych miesiącach terapii.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	T-DM1 (bez RSS)						
	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna	Razem
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	T-DM1 (bez RSS)						
	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna	Razem
21	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 28. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów TRAS w kolejnych miesiącach terapii.

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	TRAS						
	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna	Razem
1	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Miesiąc od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego	Ref. Kadcyła	Podanie / monit. / diagn. w programie	Leczenie AEs	TRAS			Razem
				Monitorowanie w okresie wolnym od choroby	Leczenie wznowy	Opieka terminalna	
22	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■

12.4 Odsetki pCR w badaniach RWE włączonych do przeglądu oraz metaanaliza badań

Tabela 29. Odsetki pCR podczas leczenia PERT+TRAS+CTH w badaniach włączonych do przeglądu *Mahajan 2019* (n=7).

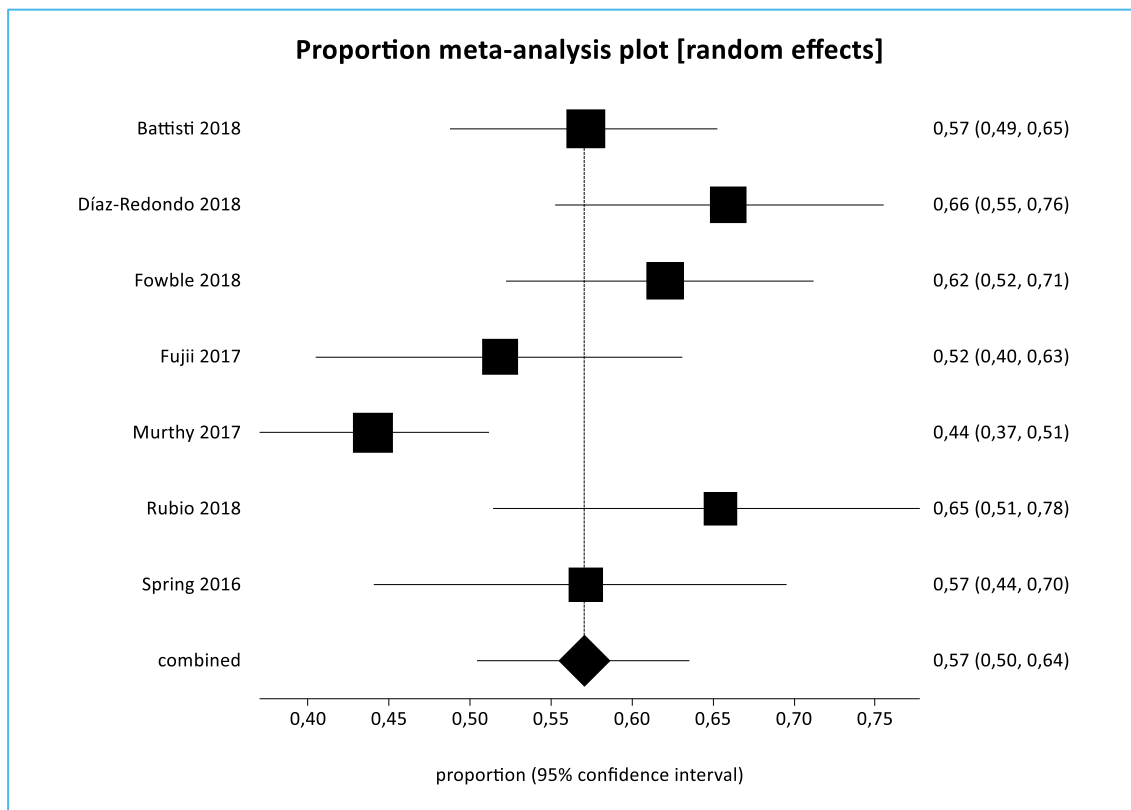
Badanie	Mediana <i>follow-up</i> (tyg.)	Liczba pacjentek (N)	Liczba pacjentek z pCR (n)	Odsetek pacjentek z pCR (%)
<i>Battisti 2018</i>	NR	147	84	57%
<i>Díaz-Redondo 2018</i>	NR	91	60	66%
<i>Fowble 2018</i>	156	108	67	62%
<i>Fujii 2017</i>	NR	81	42	52%
<i>Murthy 2017</i>	NR	200	88	44%
<i>Rubio 2018</i>	204	55	36	65%
<i>Spring 2016</i>	NR	63	36	57%

Tabela 30. Odsetki pCR podczas leczenia TRAS+CTH w badaniach włączonych do przeglądu *Mahajan 2019* (n=30).

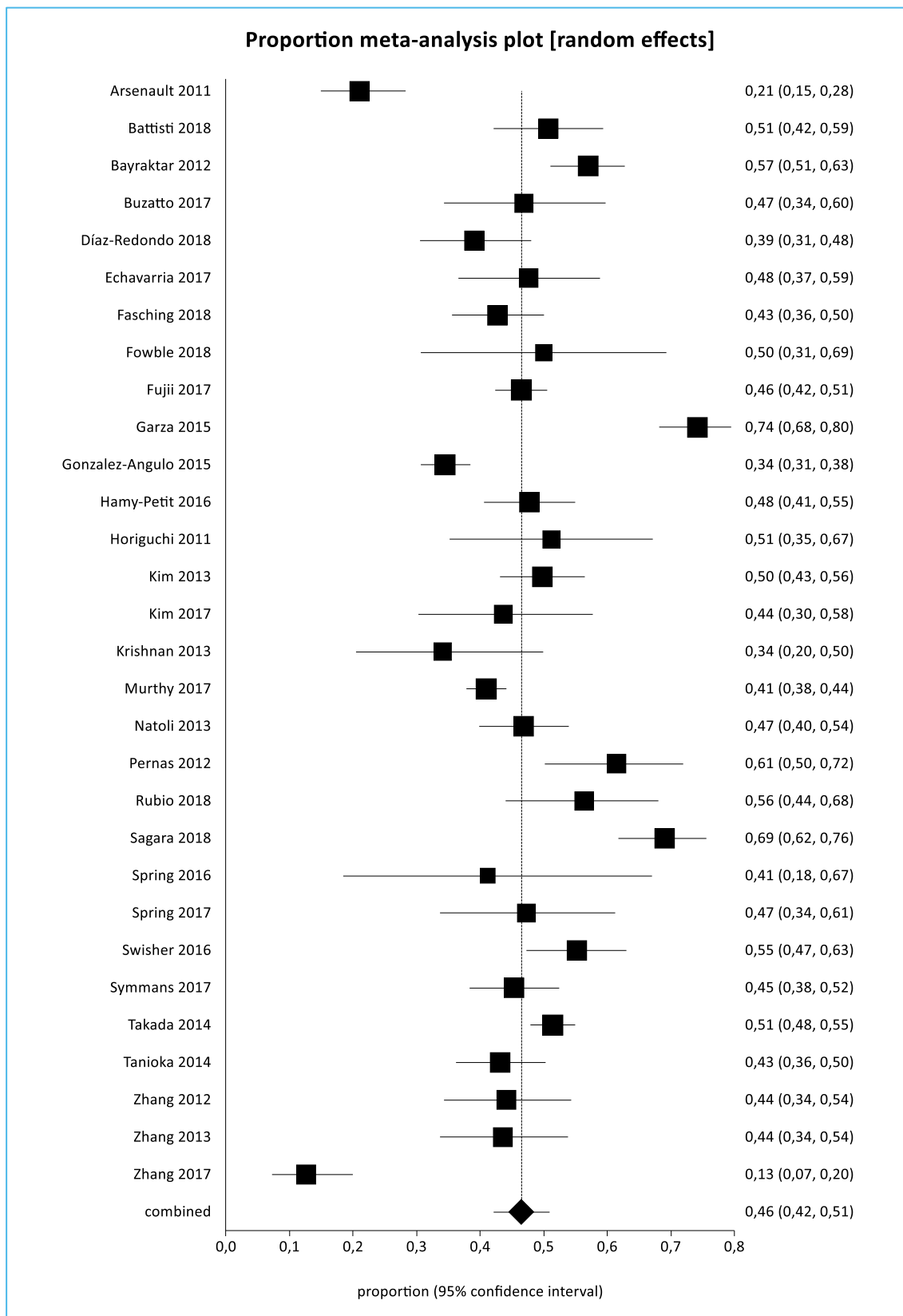
Badanie	Mediana <i>follow-up</i> (tyg.)	Liczba pacjentek (N)	Liczba pacjentek z pCR (n)	Odsetek pacjentek z pCR (%)
<i>Arsenault 2011</i>	187	157	33	21%
<i>Battisti 2018</i>	NR	138	70	51%
<i>Bayraktar 2012</i>	119	286	163	57%
<i>Buzatto 2017</i>	NR	64	30	47%
<i>Díaz-Redondo 2018</i>	NR	128	50	39%
<i>Echavarria 2017</i>	135	84	40	48%
<i>Fasching 2018</i>	156	192	82	43%
<i>Fowble 2018</i>	255	28	14	50%
<i>Fujii 2017</i>	NR	596	277	46%
<i>Garza 2015</i>	203	244	181	74%
<i>Gonzalez-Angulo 2015</i>	198	589	203	34%

Badanie	Mediana <i>follow-up</i> (tyg.)	Liczba pacjentek (N)	Liczba pacjentek z pCR (n)	Odsetek pacjentek z pCR (%)
<i>Hamy-Petit 2016</i>	135	199	95	48%
<i>Horiguchi 2011</i>	140	41	21	51%
<i>Kim 2013</i>	276	229	114	50%
<i>Kim 2017</i>	240	55	24	44%
<i>Krishnan 2013</i>	NR	44	15	34%
<i>Murthy 2017</i>	NR	950	389	41%
<i>Natoli 2013</i>	140	205	96	47%
<i>Pernas 2012</i>	219	83	51	61%
<i>Rubio 2018</i>	204	71	40	56%
<i>Sagara 2018</i>	182	184	127	69%
<i>Spring 2016</i>	NR	17	7	41%
<i>Spring 2017</i>	271	55	26	47%
<i>Swisher 2016</i>	239	163	90	55%
<i>Symmans 2017</i>	370	203	92	45%
<i>Takada 2014</i>	182	776	399	51%
<i>Tanioka 2014</i>	239	204	88	43%
<i>Zhang 2012</i>	114	102	45	44%
<i>Zhang 2013</i>	156	101	44	44%
<i>Zhang 2017</i>	89	119	15	13%

Wykres 4. Metaanaliza odsetków pCR w badaniach RWE dla PERT+TRAS+CTH (n=7).



Wykres 5. Metaanaliza odsetków pCR w badaniach RWE dla TRAS+CTH (n=30).



12.5 Oszacowanie odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2 w 2018 r.

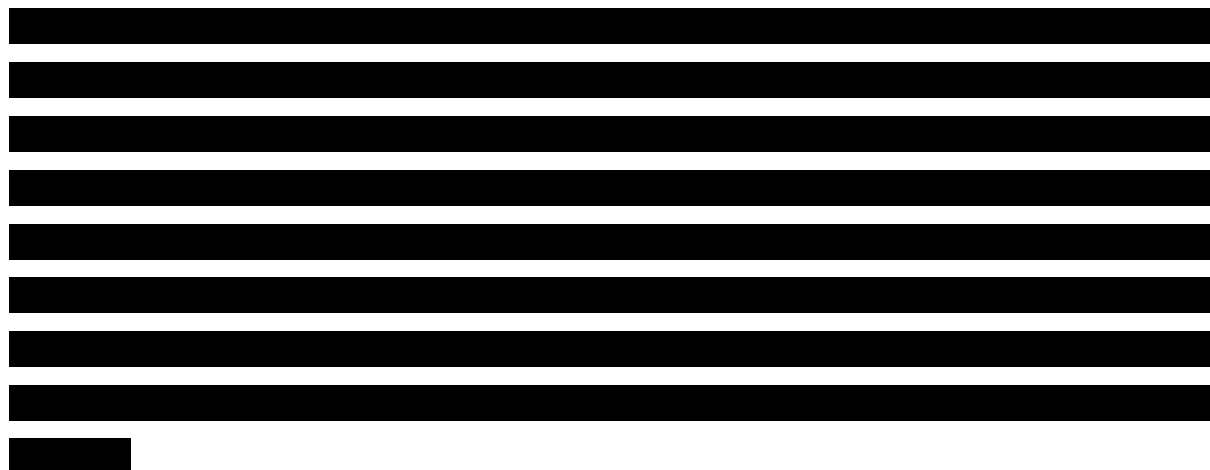
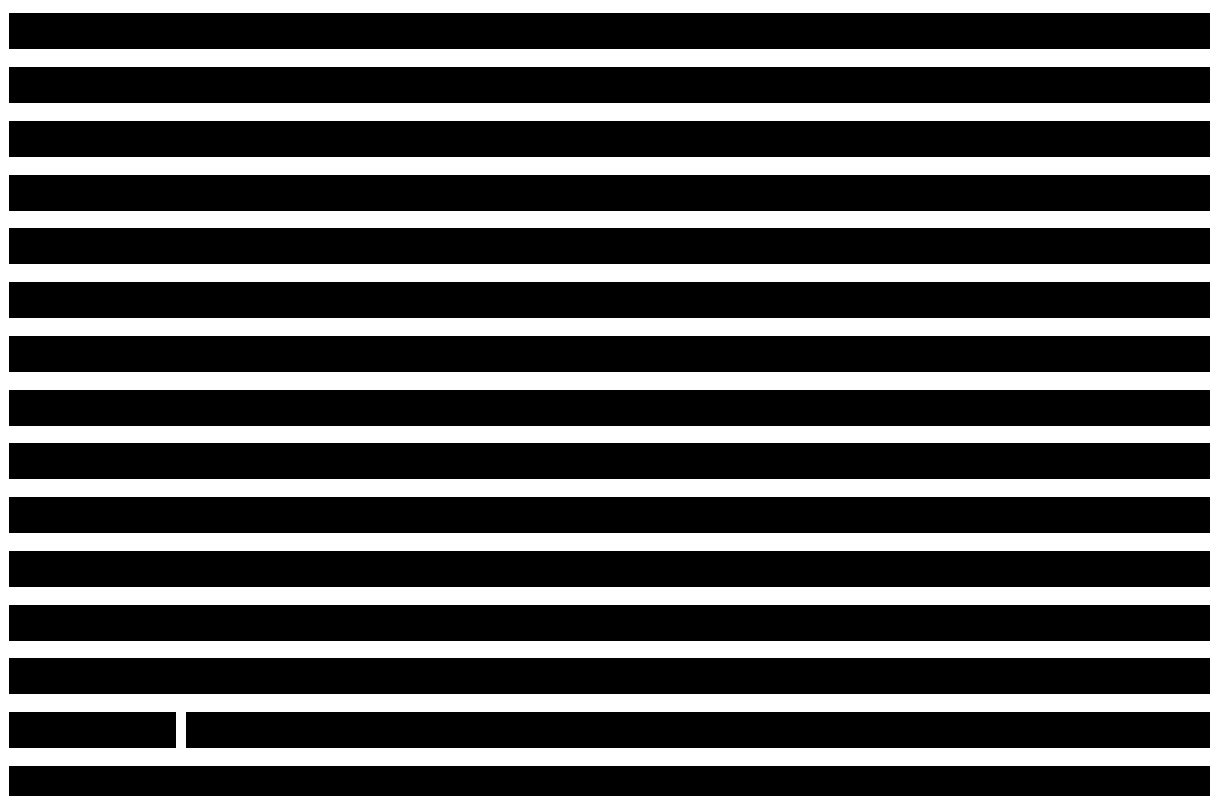


Tabela 31. Liczba pacjentek otrzymujących świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” w latach 2018-2019.

Rok	I-II kwartał (narastająco od początku roku do końca I półrocza)	I-IV kwartał (narastająco od początku do końca roku kalendarzowego)	Źródło
2019	2 507	Brak danych	UR 22/2019/III
2018	2 275	3 705	UR 21/2018/III, UR 3/2019/III





12.6 Oszacowanie docelowego odsetka pacjentek otrzymujących leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem terapii anty-HER2 w wariancie podstawowym

Tabela 32 przedstawia strukturę wyjściowego zaawansowania klinicznego raka piersi (wg AJCC) w grupie [REDACTED] chorych włączonych do analizy *Roche 2016*, z HER2-dodatnim wczesnym (st. I-III) rakiem piersi kwalifikowanych do leczenia (w zdecydowanej większości - leczenia anty-HER2).

Tabela 32. Struktura zaawansowania klinicznego raka piersi (wg AJCC) w populacji badania *Roche 2016* (n=887).

Stadium	Stopień zaawansowania wg AJCC	Cechy nowotworu		Liczba chorych w badaniu <i>Roche 2016</i>
		T	N	
Miejscowe	IA	T1	N0	[REDACTED]
		T0	N1mi	[REDACTED]
	IB	T1	N1mi	[REDACTED]
Regionalne wczesne	IIA	T0	N1	[REDACTED]
		T1	N1	[REDACTED]

		T2	N0	■	
	IIB	T2	N1	■	
		T3	N0	■	
		T0	N2	■	
Regionalne późne	IIIA	T1	N2	■	
		T2	N2	■	
		T3	N1	■	
			T3	N2	■
	IIIB	T4	N0	■	
		T4	N1	■	
		T4	N2	■	
	IIIC	T1	N3	■	
		T2	N3	■	
		T3	N3	■	
		T4	N3	■	
	Łącznie	I-III	-	-	■

W kolejnej tabeli przedstawiono kalkulację liczby pacjentek (spośród kohorty badania *Roche 2016*), które mogą otrzymać leczenie przedoperacyjne zgodnie z założeniami wariantu podstawowego.

Tabela 33. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego koniugatem trastuzumab emtanzyna

Stadium	Stopień zaawansowania wg AJCC	Cechy nowotworu		Liczba chorych w badaniu <i>Roche 2016</i> , kwalifikujących się do neoadj.-adj. anty-HER2	Liczba chorych w badaniu <i>Roche 2016</i> , która może otrzymać leczenie przedoperacyjne zgodnie z założeniami wariantu podstawowego
		T	N		
Miejscowe	IA	T1	N0	■	■
		T0	N1mi	■	■
	IB	T1	N1mi	■	■
T0		N1	■	■	
Regionalne wczesne	IIA	T1	N1	■	■
		T2	N0	■	■
	IIB	T2	N1	■	■
		T3	N0	■	■
		T0	N2	■	■
Regionalne późne	IIIA	T1	N2	■	■

		T2	N2	■	■
		T3	N1	■	■
		T3	N2	■	■
	IIIB	T4	N0	■	■
		T4	N1	■	■
		T4	N2	■	■
	IIIC	T1	N3	■	■
		T2	N3	■	■
		T3	N3	■	■
		T4	N3	■	■
	Łącznie	I-III		■	■

Na tej podstawie oszacowano, że [redacted] pacjentek kwalifikujących się do leczenia okołoperacyjnego rozpocznie leczenie anty-HER2 przed operacją (tj. na etapie leczenia neoadiuwantowego).

12.7 Oszacowanie odsetka pacjentek, które mogą otrzymać leczenie przedoperacyjne w schemacie PERT+TRAS+CTH

W kolejnej tabeli przedstawiono kalkulację liczby pacjentek (spośród kohorty badania *Roche 2016*), które spełniają kryteria włączenia do:

- leczenia okołoperacyjnego (neoadj.-adj. lub adiuwantowego) z zastosowaniem trastuzumabu w ramach obowiązującego programu lekowego B.9,
- leczenia przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) z zastosowaniem pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i CTH w ramach wnioskowanego programu lekowego B.9,

opierając się na kryteriach kwalifikacji ze względu na stopień zaawansowania klinicznego, zawartych w opisach programów lekowych.

Tabela 34. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadiuwantowego pertuzumabem zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym z programu B.9 w populacji chorych na raka piersi w stopniu I-III (*Roche 2016*).

Stadium	Stopień zaawansowania wg AJCC	Cechy nowotworu		Liczba chorych w badaniu <i>Roche 2016</i> , kwalifikujących się do neoadj.-adj. anty-HER2	Liczba chorych w badaniu <i>Roche 2016</i> , kwalifikujących się do neoadj. PERT+TRAS+CTH
		T	N		
Miejscowe	IA	T1	N0	■	■

Regionalne wczesne	IB	T0	N1mi	█	█	
		T1	N1mi	█	█	
	IIA	T0	N1	█	█	
		T1	N1	█	█	
		T2	N0	█	█	
		T2	N1	█	█	
	IIB	T3	N0	█	█	
		T0	N2	█	█	
	Regionalne późne	IIIA	T1	N2	█	█
			T2	N2	█	█
T3			N1	█	█	
T3			N2	█	█	
IIIB		T4	N0	█	█	
		T4	N1	█	█	
		T4	N2	█	█	
		T1	N3	█	█	
IIIC		T2	N3	█	█	
		T3	N3	█	█	
		T4	N3	█	█	
		Łącznie	I-III	█	█	

Zgodnie z kryteriami klinicznymi do zastosowania schematu PERT+TRAS+CTH w programie (średnica guza >2 cm oraz zajęcie węzłów chłonnych lub brak receptorów hormonalnych), spośród pacjentek kwalifikujących się do leczenia okołoperacyjnego, █ chorych z kohorty badania Roche 2016) może otrzymać przedoperacyjne leczenie podwójną blokadą HER2.

12.8 Liczebność populacji docelowej w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym

Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant minimalny).

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (C 50) (2021 r.)	21 703	średnia z zapadalności na raka piersi (C.50) wg KRN i NFZ w 2016 r. (MPZ

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
			2018), powiększona o prognozowany wzrost zapadalności w latach 2016-2021 (MPZ 2015)
2			
3			
4			
5			
6a			
6b			
7a			
7b			
8			
9			
Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok)			

Tabela 36. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant maksymalny).

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
1	Nowe zachorowania na raka piersi (C 50) (2021 r.)	21 703	średnia z zapadalności na raka piersi (C.50) wg KRN i NFZ w 2016 r. (MPZ 2018), powiększona o prognozowany wzrost zapadalności w latach 2016-2021 (MPZ 2015)

Etap oszacowania	Parametr	Liczba (odsetek)	Źródło
2			
3			
4			
5			
6a			
6b			
7a			
7b			
8			
9			
Roczna liczebność populacji docelowej (2021 rok)			

12.9 Struktura sprzedaży poszczególnych wielkości fiolek Kadcyła

Tabela 37. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży produktu Kadcyła.

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

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

Kadcyła® (trastuzumab emtanzyna)

w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2

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

Tabela 38. 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
Polska*	19,4 tys.	11,5%	44,8%	29,0%	14,6%	2 235	8 707	5 642	2 838

* 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. Aktualne warunki refundacji leku Kadcyła (program lekowy B.9).	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) we wskazaniu leczenia pooperacyjnego wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.....	16
Tabela 3. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	23
Tabela 4. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	28
Tabela 5. Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant podstawowy)...	30
Tabela 6. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	31
Tabela 7. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu istniejącym.	32
Tabela 8. Prognozowana liczba nowych pacjentek w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	33
Tabela 9. Zestawienie parametrów kosztowych – analiza podstawowa.	35
Tabela 10. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	36
Tabela 11. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	37
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	38
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	40
Tabela 14. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.	41
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.....	42
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	43
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.....	43
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.	44
Tabela 19. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant minimalny.....	45
Tabela 20. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań koniugatu trastuzumab emtanzyna w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny.	45
Tabela 21. Założenia wariantów analizy wrażliwości.....	47
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	48
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	52
Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Kadcyła.	55
Tabela 25. Projekt programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyła) (ICD-10 C50)”	61

Tabela 26. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (z RSS) w kolejnych miesiącach terapii.	64
Tabela 27. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów T-DM1 (bez RSS) w kolejnych miesiącach terapii.	65
Tabela 28. Zestawienie tabelaryczne oszacowań kosztów TRAS w kolejnych miesiącach terapii.	66
Tabela 29. Odsetki pCR podczas leczenia PERT+TRAS+CTH w badaniach włączonych do przeglądu <i>Mahajan 2019</i> (n=7).	67
Tabela 30. Odsetki pCR podczas leczenia TRAS+CTH w badaniach włączonych do przeglądu <i>Mahajan 2019</i> (n=30).	67
Tabela 31. Liczba pacjentek otrzymujących świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” w latach 2018-2019.	71
Tabela 32. Struktura zaawansowania klinicznego raka piersi (wg AJCC) w populacji badania <i>Roche 2016</i> (n=887).	72
Tabela 33. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego koniugatem trastuzumab emtanzyna [REDACTED] [REDACTED].	73
Tabela 34. Udział chorych kwalifikujących się do leczenia neoadjuwantowego pertuzumabem zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym z programu B.9 w populacji chorych na raka piersi w stopniu I-III (<i>Roche 2016</i>).	74
Tabela 35. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant minimalny).	75
Tabela 36. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi (wariant maksymalny). ..	76
Tabela 37. Udział fiolek 100 i 160 mg w łącznej sprzedaży produktu Kadcyła.	77
Tabela 38. Struktura zachorowań w podziale na stopień rozwoju nowotworu piersi wg województw w 2012 roku (<i>MPZ 2015</i>).	78

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla koniugatu trastuzumab emtanzyna w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) wczesnego HER2-dodatniego raka piersi; oszacowanie na przykładzie dla 2021 r.	18
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	39
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	41
Wykres 4. Metaanaliza odsetków pCR w badaniach RWE dla PERT+TRAS+CTH (n=7).....	69
Wykres 5. Metaanaliza odsetków pCR w badaniach RWE dla TRAS+CTH (n=30).	70

Piśmiennictwo

- AE Kadcyła 2020** [redacted] i wsp. Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pooperacyjnym (adiuwantowym) chorych na HER2-dodatniego raka piersi, z inwazyjną chorobą resztkową, po przedoperacyjnej terapii zawierającej taksoid i lek anty-HER2. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2020.
- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. Z o.o. Kraków, listopad 2017.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Arsenault 2011** Arsenault DM, Hurley J, Reis I, Zhao W, Takita C, Gomez C et al. Prognostic factors for locoregional recurrence in HER-2 overexpressing breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011; 81(2):S225
- 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. Nr OT.4331.40.2018. Data ukończenia: 4 stycznia 2019 r.
Dostępne online pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/209/AWA/209_AWA_OT.4331.40.2018_Kadcyła_trastuzumab_emtanzyna_2019.01.04.pdf
- 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. Trastuzumab emtanzyna plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12; 366(2): 109–119.
- Battisti 2018** Battisti NML, True V, Chaabouni N, Chopra N, Lee K, Shepherd S et al. Abstract P1-15-08: Pathologic complete response rates following neoadjuvant systemic therapy in 794 patients with early breast cancer: The Royal Marsden experience. *Cancer Res* 2019; 79(4 Supplement):1-15.
- Bayraktar 2012** Bayraktar S, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Buzdar AU, Valero V, Melhem-Bertrandt A et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2012; 118(9):2385-2393.
- 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
- Buzatto 2017** Buzatto IPC, Ribeiro-Silva A, Andrade JM, Carrara HHA, Silveira WA, Tiezzi DG. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50(2).
- Caparica 2019** Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; , Vol. 11: 1–23
- ChPL Kadcyła** Charakterystyka produktu leczniczego Kadcyła.
- DGL 31/12/2019** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2019 r.

- 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.
- Díaz-Redondo 2018** Díaz-Redondo T, Lavado-Valenzuela R, Jimenez Rodriguez B, Pascual T, Montosa FG, Falcon A et al. Different pCR rates according PAM50 defined subtypes in HER2 positive early breast cancer treated with neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab. 2018. American Society of Clinical Oncology.
Dostęp online: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e12634
- Echavarria 2017** Echavarria I, Granja M, Bueno C, Lopez-Tarruella S, Peinado P, Sotelo M et al. Multicenter analysis of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(1):181-189.
- Fasching 2018** Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P, Häberle L, Kpohat-Basci L, Hein A et al. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018.
- Fowble 2018** Fowble B, Jairam AK, Wang F, Peled A, Alvarado M, Ewing C et al. Indications for Postmastectomy Radiation After Neoadjuvant Chemotherapy in ypN0 and ypN1-3 Axillary Node-Positive Women. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(1):e107-e113.
- Fujii 2017** Fujii T, Kogawa T, Wu J, Sahin AA, Liu DD, Chavez-MacGregor M et al. Nomogram to predict pathologic complete response in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Br J Cancer* 2017; 116(4):509-514.
- Garza 2015** Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Sifuentes E, Ruano S, Baez-Revueltas B, Lara-Medina F et al. Outcomes of Hispanic women with lymph-node positive, HER2 positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab in Mexico. *Breast* 2015; 24(3):218-223.
- Gianni 2012** Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.
- 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.
- Gonzalez-Angulo 2015** Gonzalez-Angulo AM, Parinyanitikul N, Lei X, Mittendorf EA, Zhang H, Valero V et al. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. *Br J Cancer* 2015; 112(4):630-635.
- Hamy-Petit 2016** Hamy-Petit A-S, Belin L, Bonsang-Kitzis H, Paquet C, Pierga J-Y, Lerebours F et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: Results from a real-life cohort. *Br J Cancer* 2016; 114(1):44-52.
- Horiguchi 2011** Horiguchi J, Oyama T, Takata D, Rokutanda N, Nagaoka R, Odawara H et al. Pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant paclitaxel and trastuzumab with and without anthracyclines for stage II and III, HER2-positive operable breast cancer: A single-institute experience. *Anticancer Res* 2011; 31(9):3041-3046

- Kim 2013** Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, Woodward WA, Meric-Bernstam F, Buzdar AU et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(8):1999-2004.
- Kim 2017** Kim H, Park W, Huh SJ, Choi DH, Noh JM, Im Y-H et al. Clinical outcomes according to molecular subtypes in stage II-III breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2017; 13(4):329-336.
- Krishnan 2013** Krishnan Y, Alawadhi SA, Sreedharan PS, Gopal M, Thuruthel S. Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years. *Ann Saudi Med* 2013; 33(5):443-450.
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia – Dane statystyczne.
Dostępne on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- Mahajan 2019** Mahajan A, Kaur G, Dhillon N. Review of pCR rates in her2+ early breast cancer patients following neoadjuvant anti-HER2 therapy in the real-world setting. Report prepared for: Anna Kotzeva, F. Hoffmann-La Roche, Division Pharma. 2019.
- MAHTA 2013a** Kalinowska A, Rusek M (MAHTA Sp. z o.o.). Perjeta® (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2013.
- 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/>
- Murthy 2017** Murthy RK, Fujii T, Hess KR, Raghavendra AS, Lim B, Barcenas CH et al. Effect of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens on pathologic complete response rates in stage II-III HER2-neu positive breast cancer: A retrospective, single institutional experience. 2017. *American Society of Clinical Oncology*.
Dostęp online: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.580
- 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 20/12/2019** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
- NFZ 184/2019** ZARZĄDZENIE Nr 184/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 182/2019** ZARZĄDZENIE Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 180/2019** ZARZĄDZENIE Nr 180/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 160/2019** ZARZĄDZENIE NR 160/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

- Natoli 2013** Natoli C, Vici P, Sperduti I, Grassadonia A, Bisagni G, Tinari N et al. Effectiveness of neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(7):1229-1240.
- Pernas 2012** Pernas S, Gil-Gil M, De Olza MO, Gumá A, Climent F, Petit A et al. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3):1161-1168.
- PL Kadcyła 2020** Projekt programu lekowego „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (Kadcyla) (ICD-10: C50)”. Materiały otrzymane od Wnioskodawcy.
- PTOK 2018** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. Rak piersi. *Oncol Clin Pract.* 2018;14.
- Raport Alivia 2017** 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/>
- Roche 2016** Proces diagnostyczno-terapeutyczny chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Rubio 2018** Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Rodriguez-Revuelto R, Ortega N, Peg V, Gomila L et al. Breast and axillary conservative surgery after neoadjuvant treatment in HER 2 positive breast cancer patients: The time is now. *European Journal of Cancer* 2018; 92:S13-S14
- Sagara 2018** Sagara Y, Takada M, Ohi Y, Ohtani S, Kurozumi S, Inoue K et al. Effectiveness of neo-adjuvant systemic therapy with trastuzumab for basal HER2 type breast cancer: results from retrospective cohort study of Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)-C03. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171(3):675-683
- Spring 2016** Spring L, Niemierko A, Comander AH, Reynolds KL, Sajer SA, Shin J et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab-containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC-TH for HER2-positive (+) localized breast cancer (BC). 2016. American Society of Clinical Oncology.
Dostęp online: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.586
- Spring 2017** Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer. *JNCCN J Nat Compr Cancer Netw* 2017; 15(10):1216-1223.
- Swisher 2016** Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3):749-756.
- Symmans 2017** Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2017; 35(10):1049-1060.
- Takada 2014** Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: A multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145(1):143-153.
- Tanioka 2014** Tanioka M, Sasaki M, Shimomura A, Fujishima M, Doi M, Matsuura K et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in HER2-overexpressing breast cancer according to hormonal receptor status. *Breast* 2014; 23(4):466-472.
- 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.
- von Minckwitz 2019** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England journal of medicine* 2019; 380(7):617-628.
- Zhang 2012** Zhang G-C, Qian X-K, Guo Z-B, Ren C-Y, Yao M, Li X-R et al. Pre-treatment hormonal receptor status and Ki67 index predict pathologic complete response to neoadjuvant trastuzumab/taxanes but not disease-free survival in HER2-positive breast cancer patients. *Med Oncol* 2012; 29(5):3222-3231
- Zhang 2013** Zhang GC, Zhang YF, Xu FP, Qian XK, Guo ZB, Ren CY et al. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Curr Oncol* 2013; 20(3):e180-e192
- Zhang 2017** Zhang W, Tian H, Yang S-H. The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for HER-2-Positive Locally Advanced Breast Cancer and Survival Analysis. *Anal Cell Pathol* 2017; 2017