

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



ALPELISYB (PIQRAY®) W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM W TERAPII MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB ROZSIANEGO RAKA PIERSI HR+ HER2- Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI PIK3CA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: maj 2021 roku (wersja 1.0)
20 października 2021 (wersja 2.0, dostosowana do uzgodnionego programu
lekowego)

W dniu 25 października 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.44.2021.IT.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Definicja populacji docelowej	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej	14
1.5. Założenia analizy	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy	20
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy	20
2.5. Populacja docelowa	21
2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej	30
2.7. Kolejne linie leczenia po progresji choroby	46
2.8. Zużycie zasobów	52
2.9. Koszty	57
2.10. Analiza wrażliwości	77
3. WYNIKI ANALIZY	78
3.1. Populacja docelowa	78
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym	78
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	79
3.4. Wydatki inkrementalne	80
3.5. Podsumowanie	81
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	83
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	83
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	83
5. PODSUMOWANIE	85

6. WNIOSKI	88
7. OGRANICZENIA.....	89
8. DYSKUSJA	91
9. BIBLIOGRAFIA	93
10. SPIS ELEMENTÓW	96
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	101
ANEKS A. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	103
ANEKS B. PERSPEKTYWA NFZ + PACJENT – WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	109
ANEKS C. POPULACJA DOCELOWA	111
C.1. Źródła danych	111
C.2. Analiza danych.....	113
ANEKS D. KOSZTY JEDNOSTKOWE LEKÓW	133
D.1. Hormonoterapia	133
D.2. Chemioterapie.....	134

Indeks skrótów

ABEMA	Abemacyklib
AE	Analiza ekonomiczna
ALP	Alpelisyb
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CDK	Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-dependent kinases</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ER+/-	Obecność/brak obecności receptorów estrogenowych (<i>Estrogen receptor positive</i>)
EXE	Eksemestan (<i>Exemestan</i>)
FLV	Fulwestrant (<i>Fulvestrant</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR+	Hormonowrażliwy rak piersi
HTH	Hormonoterapia
IA	Inhibitory aromatazy (<i>Aromatase inhibitor</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
LTR	Letrozol
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAI	Niesteroidowe inhibitory aromatazy (<i>Nonsteroidal aromatase inhibitor</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PALB	Palbocyklib
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)
PIK3CA	Podjednostka katalityczna kinazy 3-fosfatydyloinozytolu
PL	Program lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-progression survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RBC	Rybocyklib
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia lub zgonu (<i>Time to treatment discontinuation or death</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alpelisybu (Picray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiańym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

■ Metodyka

W analizie przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej alpelisyb (ALP) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w terapii skojarzonej z fulwestranem (FLV). W obliczeniach uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni lub kobiety w stanie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- z obecną mutacją PIK3CA oraz ze stwierdzoną progresją choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym z zastosowaniem inhibitora aromatazy. Szczegółowe kryteria włączenia do populacji docelowej są definiowane poprzez zapisy uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie polskich danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na raka piersi (Krajowy Rejestr Nowotworów, Mapy potrzeb zdrowotnych), badań określających przebieg choroby oraz charakterystykę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, wyników raportu COGNOSCO (otrzymane od Zamawiającego), wyników trzech badań ankietowych przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych: jedno badanie w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy wpływu na budżet dla rybocyklibu (BIA Kisqali), oraz dwa przeprowadzone w ramach niniejszej analizy.

Na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy, określono aktualny sposób postępowania z chorymi z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w Polsce (scenariusz istniejący), wskazano przewidywane rozpowszechnienie schematu ALP + FLV w przypadku rozpoczęcia jego refundacji oraz zmiany udziałów dla pozostałych schematów (scenariusz nowy). Dodatkowo, na potrzeby określenia udziałów schematów stosowanych w ramach chemioterapii, wykorzystano dane z przeprowadzonej wcześniej analizy ekonomicznej dla ewerolimusu (AE ewerolimus).

Na potrzeby analizy określono schematy dawkowanie poszczególnych leków. Określono także, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej, globalnego modelu ekonomicznego lub przyjętych założeń, wartości parametrów dotyczących skuteczności (przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, czas do przerwania leczenia) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) poszczególnych schematów leczenia.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii oraz stanu zdrowia pacjentów, koszt badania mutacji PIK3CA, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty

kolejnych linii leczenia oraz koszt opieki terminalnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania większości dostępnych dla chorych leków (program lekowy lub chemioterapia) a także przejęte założenia w zakresie finansowania rozliczanych procedur nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. W niniejszej analizie współpłacenie pacjentów dotyczy wyłącznie stosowanych przez część pacjentów leków z grupy inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu, które są refundowane w ramach wykazu otwartego. Poziom współpłacenia przez pacjentów za te leki jest niewielki.

[Redacted text block]

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejący, nowy) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki w scenariuszu istniejącym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alpelisybu (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego oraz ocenianej interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Definicja populacji docelowej

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami uzgodnionego PL [2] jako dorośli (wiek >18 r.ż.) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptorów hormonalnych (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0-2 wg ECOG/WHO,
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego alpelisyb (ALP) w skojarzeniu z fulwestranem (FLV) będzie mógł być stosowany w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Niemniej jednak, w świetle wyników przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy badań ankietowych [3, 4], eksperci kliniczni dopuścili możliwość stosowania ocenianej interwencji jako opcji terapeutycznej w terapii III linii.

W konsekwencji w niniejszej analizie, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego badania ankietowego zdecydowano o włączeniu do oszacowań również grupy pacjentów kwalifikujących się do terapii ALP + FLV po niepowodzeniu dwóch linii leczenia zaawansowanego raka piersi, którzy będą

rozpoczynać terapię III linii. Zastosowane podejście maksymalizuje liczebność populacji docelowej, reprezentując konserwatywny charakter oszacowań.

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Wytyczne praktyki klinicznej (za [1])

I linia leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka piersi HR+ HER2-

Zalecaną terapią I linii leczenia jest hormonoterapia (HTH), realizowana najczęściej za pomocą inhibitorów aromatazy (IA). Ponadto, wskazuje się także na możliwość zastosowania tamoksyfenu (TMX) lub fulwestrantu (FLV). Kolejną wskazywaną opcją jest leczenie ukierunkowane molekularnie, złożone z inhibitora CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z IA lub FLV. W przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich jako opcje terapeutyczną wymienia się chemioterapię (CTH).

II i kolejne linie leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka piersi HR+ HER2

W II linii leczenia zalecaną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone z zastosowaniem inhibitora CDK 4/6 z FLV lub IA, a także monohormonoterapia z zastosowaniem IA, FLV lub TMX, o ile nie były stosowane w ramach terapii I linii. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej jako preferowaną terapię u pacjentów z HR+ HER2- z potwierdzoną mutacją PIK3CA wskazują leczenie alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem. Wytyczne ESMO wskazują na zastosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem po wcześniejszej terapii z użyciem inhibitora CDK 4/6 w skojarzeniu z IA lub fulwestrantem. CTH zalecana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich.

Ponadto wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość zastosowania eksemestanu w skojarzeniu z ewerolimusem. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, zaleca się zastosowanie hormonoterapii lub ewentualne zastosowanie octanu megestrolu, octanu medroksyprogesteronu lub estradiolu.

Większość wytycznych podkreśla, że schemat leczenia mężczyzn z rakiem piersi jest spójny z terapią stosowaną u kobiet (każda linia leczenia). Szczegółowy opis zaleceń rekomendowanych w ramach wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [1] aktualnie w Polsce dla pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- ze środków publicznych finansowana jest terapia:

- inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD 10 C50)”,
- lekami ujętymi w katalogu otwartym obwieszczenia refundacyjnego (załącznik A do obwieszczenia): anastrozol, eksemestan, letrozol, octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, tamoksifen, goserelina,
- chemioterapeutykami ujętymi w katalogu chemioterapii obwieszczenia refundacyjnego we wskazaniu rak piersi (załącznik C do obwieszczenia).

Aktualna praktyka kliniczna leczenia pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- określona została na podstawie wyników dwóch badań ankietowych przeprowadzonych wśród 4 (pierwsze badanie przeprowadzone w marcu 2021 r.) oraz wśród 3 (dodatkowe badanie przeprowadzone w związku z dostosowaniem analizy do treści uzgodnionego programu lekowego) ekspertów klinicznych z zakresu onkologii. Wyniki obu ankiet wskazują, że u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy stosuje się hormonoterapię i chemioterapię. Leczenie hormonalne w analizowanej populacji obejmuje stosowanie:

- inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem lub inhibitorem aromatazy:
 - rybocyklib (RBC),
 - palbocyklib (PALB),
 - abemacyklib (ABEMA),
- fulwestrantu (FLV),
- niesteroidowych inhibitorów aromatazy (NSAI, tj.: letrozol (LTR), anastrozol (ANS)) i steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan (EXE)), nazywanych dalej inhibitorami aromatazy (IA),
- tamoksyfenu (TMX) [3, 4].

W przypadku CTH wytyczne wskazują na stosowanie zarówno schematów jednolekowych (doksorubicyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina), jak i wielolekowych. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjentki.

Szczegółowe założenia dotyczące udziałów poszczególnych leków stosowanych w populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.6.

1.3.3. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 1.2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2021 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2022–2023.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5 oraz w aneksie C.2. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w ocenianej populacji w 2021 roku wynosi [REDACTED] osób.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej w 2021 roku	[REDACTED]

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej wynoszą około [REDACTED]

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej w 2021 roku	[REDACTED]

Szczegółowe wyniki w zakresie aktualnych wydatków przypadających na poszczególne kategorie kosztowe (leki, podanie, monitorowanie, itp.) znajduje się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Stan aktualny'.

1.3.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Piqray® nie jest finansowany ze środków publicznych. Podmiot odpowiedzialny nie dysponuje danymi dotyczącymi zastosowania leku Piqray® w ramach innych mechanizmów finansowania leków ze środków publicznych, w tym Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych.

Tym samym założono, że lek ten nie jest obecnie stosowany przez chorych z zaawansowanym rakiem piersi.

Tabela 3.
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów	0

1.3.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt Piqray® jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsialegim rakiem piersi HR+/HER2- oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii [5].

W warunkach polskich, populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy. Liczebność omawianej populacji przedstawiono w rozdziale 1.3.3.

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że ALP będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej w ramach programu lekowego B.9 „*Leczenie raka piersi (ICD-10 C.50)*”.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r. [6] do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Obecnie na wykazie leków refundowanych, w tym w szczególności w programie lekowym B.9 *Leczenie raka piersi* wśród leków przeznaczonych dla chorych z zaawansowanym rakiem piersi, żaden z nich nie jest dedykowany bezpośrednio dla podgrupy chorych z mutacją PIK3CA, w związku z czym brak jest możliwości wskazania istniejącej grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie alpelisybu.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [7] każda substancja czynna refundowana w PL B.9 refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). W szczególności osobne grupy limitowe zostały utworzone dla trzech refundowanych inhibitorów kinazy CDK 4/6.

Biorąc pod uwagę istniejące przesłanki kliniczne pozwalające na utworzenie nowej grupy limitowej dla ALP oraz dotychczasową praktykę w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków refundowanych w ramach PL B.9, proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Piqray®.

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja alpelisybu (Piqray®) w populacji docelowej w ramach programu lekowego będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2022 r.

W ramach analizy wyznaczono wydatki płatnika publicznego w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli braku finansowania alpelisybu ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia jego finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego w latach 2022-2023 (scenariusz nowy). Przedstawiono także wydatki inkrementalne, tj. różnice w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

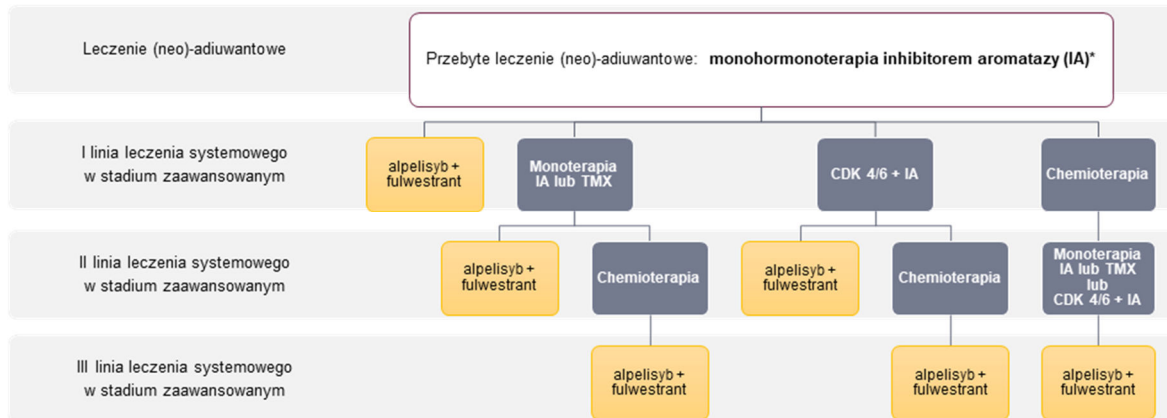
Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego [2], populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli mężczyźni lub kobiety w stanie pomenopauzalnym z rozpoznaniem zaawansowanego (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania) raka piersi o fenotypie HR+/HER2- z mutacją PIK3CA oraz w stanie sprawności 0-2 wg ECOG/WHO, w przypadku stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Biorąc pod uwagę zapisy uzgodnionego programu lekowego oraz praktykę kliniczną, w ramach oszacowań populacyjnych wyróżniono dwie podgrupy pacjentów:

- którzy otrzymali leczenie (neo-)adjuwantowe monohormonoterapią IA,
- którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego monohormonoterapią IA, tj. leczenie (neo-)adjuwantowe było prowadzone z wykorzystaniem tamoksyfenu lub hormonalne leczenie (neo-)adjuwantowe nie było prowadzone.

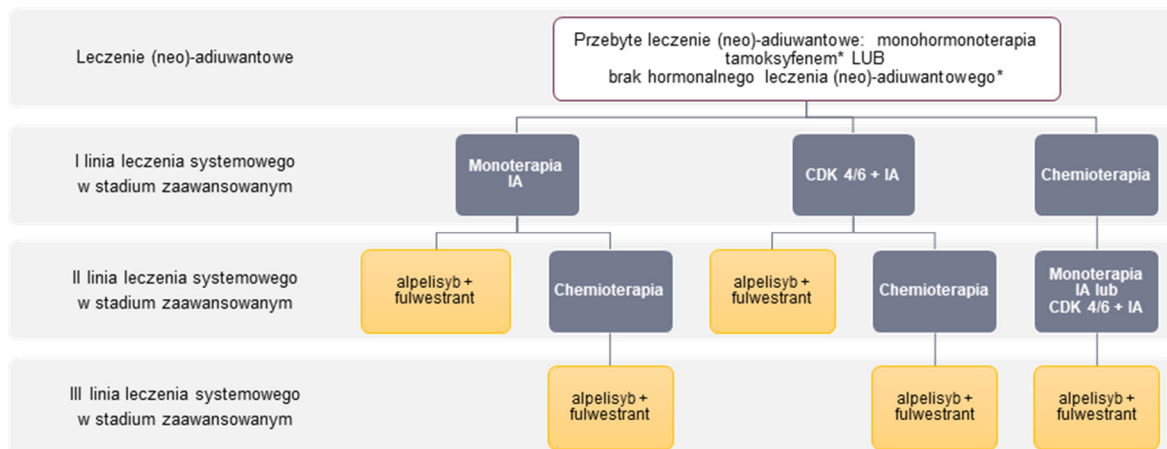
Po analizie zapisów programu lekowego, aktualnej oraz przewidywanej praktyki klinicznej, na potrzeby niniejszej analizy wskazano umiejscowienie schematu ALP + FLV w terapii zaawansowanego raka piersi HR+/HER2- z mutacją PIK3CA. Przedstawia się ono jak na poniższych schematach.

Rysunek 1.
Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo-)adjuwantowe IA



* dopuszczalne jest także przebycie chemioterapii (neo-)adjuwantowej

Rysunek 2.
Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego IA



* dopuszczalne jest także przebycie chemioterapii (neo-)adjuwantowej

Jak wynika z przedstawionych powyżej schematów, pacjenci z pierwszej z wymienionych podgrup populacji docelowej będą mogli otrzymać leczenie za pomocą ALP w skojarzeniu z FLV już w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi, natomiast pacjenci z drugiej podgrupy będą mogli rozpocząć leczenie schematem ALP + FLV najwcześniej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi. W obliczeniach BIA przyjęto, że ALP + FLV będzie stosowany również w III linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Jak zaznaczono w rozdz. 1.2, zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego ALP + FLV mogą być stosowane w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi. Niemniej jednak w niniejszej analizie, w świetle wyników przeprowadzonych badań ankietowych (szczegóły w rozdziale 2.6) konserwatywnie przedstawiono również wyniki dla szerszej populacji, dopuszczając również możliwość zastosowania ALP+FLV w III linii leczenia. Tym samym oszacowanie w analizie wydatki płatnika publicznego mają charakter maksymalny.

W ramach oszacowań populacyjnych (rozdz. 2.5, aneks C.2) w pierwszej kolejności obliczono liczbę nowych pacjentów (mężczyzn lub kobiet w stanie pomenopauzalnym) z zaawansowanym rakiem piersi o fenotypie HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA, którzy zostaną zdiagnozowani w tym stadium choroby w latach 2022-2023 lub którzy zostali zdiagnozowani w tym stadium przed rokiem 2022 ale będą nadal żyć w momencie rozpoczęcia horyzontu BIA. Następnie tak oszacowaną populację podzielono na podgrupy pacjentów, którzy otrzymali lub nie otrzymali w ramach leczenia (neo-) adjuwantowego monoterapię IA. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem polskich danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności, danych z dostępnych trzech badań ankietowych (dwa przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy [3, 4], oraz dodatkowo jedno badanie, które zostało przeprowadzone na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy BIA Kisqali [8]), danych z odnalezionych polskich i zagranicznych badań i publikacji oraz na podstawie otrzymanego od Zamawiającego raportu COGNOSCO [9]. Następnie na podstawie danych z badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy wyznaczana jest finalna liczebność populacji docelowej, po uwzględnieniu odpowiedzi ekspertów klinicznych w zakresie stosowanych ścieżek leczenia. Szczegółowe dane, na podstawie których obliczana jest liczebność populacji docelowej zostały przedstawione w rozdziale 2.5 oraz w rozdziale Aneks C.

Udziały leków / schematów leczenia (odsetek pacjentów stosujących poszczególne schematy w ramach hormonoterapii, odsetek pacjentów otrzymujących chemioterapię) stosowanych aktualnie w populacji docelowej określono zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy na potrzeby niniejszej analizy [3, 4]. To samo źródło posłużyło do określenia docelowego rozpowszechnienia ocenianej interwencji. W niniejszej analizie uwzględniono, zgodnie z wynikami ankiet, że pacjenci z populacji docelowej mogą stosować wszystkie spośród refundowanych opcji terapeutycznych. W przeprowadzonych równoległe analizach klinicznej [10] i ekonomicznej [11] jako komparator przyjęto monoterapię FLV, która należy do jednej z opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej. W ramach niniejszej analizy, w celu możliwie dokładnego oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego zdecydowano się na uwzględnienie wszystkich stosowanych w praktyce klinicznej schematów leczenia. W celu określenia

udziałów poszczególnych schematów leczenia stosowanych w ramach chemioterapii, wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenionej przez AOTMiT [12].

Koszty ponoszone na poszczególne interwencje uwzględnione w analizie wyznaczono przy uwzględnieniu danych dotyczących efektywności interwencji służących do określenia przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu trwania leczenia oraz bezpieczeństwa terapii:

- dla ALP + FLV i FLV w monoterapii na podstawie danych z analizy ekonomicznej [11],
- dla inhibitorów CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z FLV oraz chemioterapii (CTH) na podstawie danych z modelu globalnego [13], gdzie interwencje te zostały uwzględnione jako opcjonalne komparatory,
- dla inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z IA założono efektywność jak dla CDK 4/6 + FLV,
- dla inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu stosowanych w monoterapii założono efektywność jak dla fulwestrantu, biorąc pod uwagę miejsce analizowanych interwencji w terapii pacjentów z populacji docelowej (grupa leków stosowanych w monohormonoterapii).

Dawkowanie wymienionych interwencji określono w oparciu o dane z programów lekowych / zapisów charakterystyk produktu leczniczego i danych z wytycznych klinicznych stosowania tych terapii w leczeniu raka piersi. Koszty jednostkowe uwzględnione w analizie określono na podstawie aktualnych taryfikatorów NFZ, z uwzględnieniem założeń analizy ekonomicznej oraz dodatkowych założeń tam, gdzie było to niezbędne.

Szczegółowy opis danych zastosowanych w analizie przedstawiono w kolejnym rozdziale.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla alpelisybu jako kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni z miejscowo zaawansowanym lub rozsiańym rakiem piersi HR+/HER2- z obecnością mutacją PIK3CA. Na podstawie dostępnych źródeł danych (polskie dane epidemiologiczne, odnalezione badania epidemiologiczne i obserwacyjne, badania ankietowe) oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.
3. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań ankietowych określono rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania ich aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz w przypadku objęcia preparatu Piqray® refundacją w ramach programu lekowego począwszy od 2022 roku (scenariusz nowy).
4. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej oraz odpowiednich założeń określono skuteczność (czas trwania leczenia, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite) i bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) leków / schematów leczenia stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej. Określono także schematy dawkowania poszczególnych leków.
5. Określono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii i stanu zdrowia pacjentów, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej. Uwzględniono także koszt testowania mutacji PIK3CA.
6. W obliczeniach przyjęto, że długość cyklu wynosi 28 dni, co daje 13 cykli w roku.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego (i pacjentów) w populacji docelowej w latach 2022–2023:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ALP ze środków publicznych.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ALP ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie

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

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Office 365®, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika publicznego (i pacjentów) w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [14], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania alpelisybu (program lekowy) koszty terapii za pomocą ocenianej interwencji (lek, podanie, monitorowanie) w całości będą ponoszone przez płatnika publicznego. Ze względu na aktualny sposób finansowania fulwestrantu (chemioterapia), który jest stosowany razem z alpelisybem, również nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów.

W niniejszej analizie współpłacenie za leki dotyczy następujących substancji czynnych: anastrozol, letrozol i eksemestan (inhibitory aromatazy) oraz tamoksyfen, które znajdują się na wykazie A listy leków refundowanych i dla większości z dostępnych opakowań tych leków występuje dopłata pacjenta [7]. Jednocześnie ze względu na niewielki poziom odpłatności pacjenta za te leki (patrz rozdz.2.9.1.2), wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W związku z tym wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ+pacjent zaprezentowano w aneksie (rozdz. Aneks B) w postaci tabelarycznej, zaś wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ+pacjent dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że alpelisyb (Piqray®) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2022 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od

wprowadzenia nowej technologii [15]. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata [6].

2.5. Populacja docelowa

2.5.1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 1.5) w przeprowadzonych oszacowaniach populacja docelowa została podzielona na dwie podgrupy, ze względu na otrzymane leczenie (neo-)adjuwantowe:

- pacjenci, którzy otrzymali leczenie (neo-) adjuwantowe monohormonoterapią IA,
- pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego monohormonoterapią IA (czyli przebyli leczenie (neo-)adjuwantowe przy zastosowaniu tamoksyfenu lub nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego).

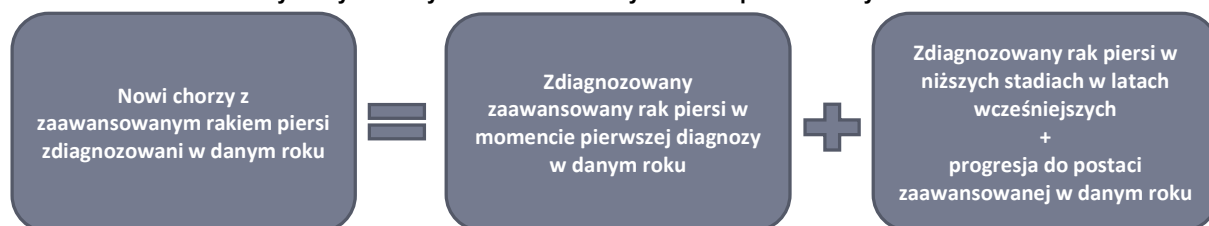
W pierwszym etapie oszacowań obliczono liczbę nowych chorych z obu wymienionych podgrup w latach 2022-2023 oraz dodatkowo wskazano liczbę chorych zdiagnozowanych w latach wcześniejszych, którzy żyją w roku 2022 i będą mogli rozpocząć kolejne leczenie. W celu wyznaczenia liczebności obu podgrup obliczono kolejno:

1. Liczbę nowych zachorowań na raka piersi w Polsce, w tym z uwzględnieniem stadium choroby. Do populacji docelowej w danym roku mogą kwalifikować się chorzy (o ile spełnią pozostałe kryteria) z zaawansowanym nowotworem w momencie pierwszej diagnozy w latach 2022-2023 oraz u których w latach 2022-2023 wystąpi progresja do postaci zaawansowanej z niższych stadiów. Ponadto do populacji docelowej kwalifikują się chorzy zdiagnozowani z zaawansowanym nowotworem (zaawansowanie od razu w momencie diagnozy lub po progresji z niższych stadiów) w roku 2021 lub wcześniej, którzy przeżyją do 2022 r.
2. Liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi:
 - a. kobiety spełniających kryteria stanu pomenopauzalnego (brak miesiączki, stan po obustronnym usunięciu jajników) oraz fenotypem nowotworu HR+/HER2-,
 - b. mężczyźni z fenotypem nowotworu HR+/HER2-,
3. Liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi o fenotypie ER+/HER2-, u których występuje mutacja PIK3CA.

Liczbę nowych zachorowań obliczono na podstawie krajowych danych epidemiologicznych dostępnych w bazie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz opracowanych przez MZ raportów Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ). Zgodnie z podstawowymi oszacowaniami liczba nowych zachorowań na raka piersi (rozpoznanie ICD-10: C.50) wyniosła w roku 1999 (pierwszy rok dla którego są dostępne dane) ok. 11,9 tys. zachorowań i rosła w kolejnych latach. Przewidywana liczba nowych zachorowań w latach 2022-2023 wyniesie ok. 24 tys. rocznie. Szczegółowe dane KRN i MPZ oraz obliczona liczba nowych zachorowań jest przedstawiona w aneksie C.2.1.

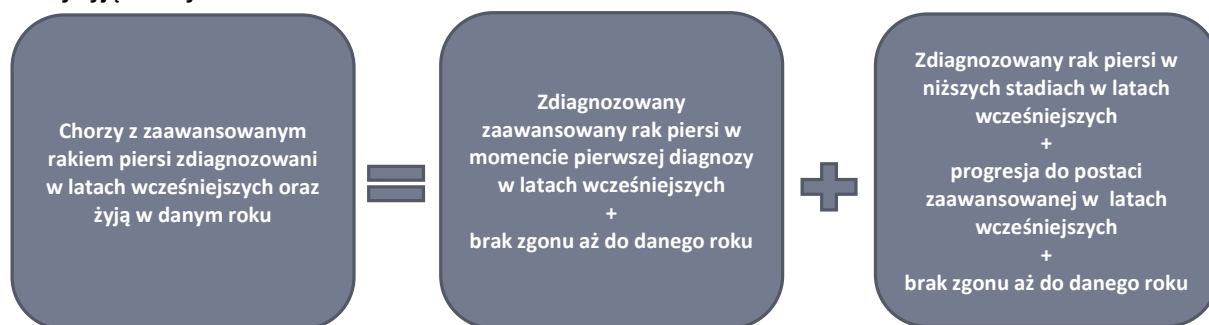
Po uwzględnieniu danych o stopniu zaawansowania choroby w momencie diagnozy (dane MPZ) oraz danych o przebiegu choroby (odsetek chorych, u którego wystąpi progresja choroby do postaci zaawansowanej przyjęto zgodnie z wynikami raportu COGNOSCO [9]) obliczono, że liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi, którzy zostaną zdiagnozowani w tym stadium choroby w latach 2022-2023 wyniesie [REDACTED] rocznie. Szczegółowe dane, na podstawie których obliczono liczby nowych chorych w stadium zaawansowanym nowotworu, przedstawiono w aneksie C.2.2–C.2.4.

Rysunek 3.
Schemat szacowania liczby nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi w danym roku



Ponadto obliczono (po uwzględnieniu danych dotyczących przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem piersi w Polsce, na podstawie badania Nowikiewicz 2015 [16]) że w roku 2022 będzie żyć [REDACTED] chorych z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanych w tym stadium choroby w latach wcześniejszych. Dane dotyczące przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem piersi, które wykorzystano w obliczeniach, przedstawiono w aneksie C.2.5.

Rysunek 4.
Schemat szacowania liczby chorych z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanych w latach wcześniejszych oraz którzy żyją w danym roku



W kolejnym etapie, uwzględniając dane z cytowanego wcześniej raportu COGNOSCO, badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy [3] oraz odnalezionej publikacji Giordano 2018 [17], obliczono liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy będą spełniać kryteria wymienione powyżej w punkcie 2. Wśród nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi będzie to [REDACTED] chorych w 2022 r. oraz [REDACTED] w 2023 r. oraz wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym w latach wcześniejszych będzie to [REDACTED] chorych w 2022 r. Szczegółowe dane wykorzystane do obliczeń zostały przedstawione w aneksie C.2.6.

Według opinii ekspertów, która jest zgodna z dostępnymi danymi epidemiologicznymi, występowanie mutacji PIK3CA dotyczy [REDACTED] chorych z zaawansowanym rakiem piersi o fenotypie HR+/HER2-. Szczegółowy opis badania ankietowego oraz danych z odnalezionych badań, które wskazują zbliżoną częstość występowania mutacji PIK3CA, przedstawiono w aneksie C.2.7.

Zgodnie z przyjętą metodyką, na tym etapie obliczeń wyróżniono dwie podgrupy pacjentów ze względu na otrzymane wcześniej leczenie (neo-)adjuwantowe. Wśród pacjentów zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem piersi znajdują się chorzy, którzy zostali zdiagnozowani od razu w stadium zaawansowanej choroby oraz którzy są zdiagnozowani w stadiach wcześniejszych, ale wystąpi u nich progresja choroby. Zgodnie z wynikami raportu COGNOSCO, wśród chorych z progresją do postaci zaawansowanej choroby, u [REDACTED] chorych stosowano leczenie (neo-) adjuwantowe monohormonoterapią IA.

W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie oszacowanej liczby pacjentów, którzy zostaną zdiagnozowani z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w latach 2022-2023 oraz którzy zostali / zostaną zdiagnozowani z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w roku 2021 lub wcześniej i którzy będą nadal żyć w roku 2022. Dane w tabelach przedstawiono przy założeniu testowania występowania mutacji PIK3CA na poziomie [REDACTED] (zgodnie z wynikami badania ankietowego, rozdz. C.2.7) oraz na poziomie [REDACTED].

Szczegółowe oszacowania populacyjne do tego etapu obliczeń znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'.

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

W dalszych obliczeniach przyjęto, że pacjenci zdiagnozowani z zaawansowanym rakiem piersi przed rokiem 2022, którzy nadal żyją w roku 2022 stosują I linię leczenia zaawansowanego raka piersi (udziały terapii wg danych z badań ankietowych [3, 4]). Jest to założenie upraszczające, bowiem w praktyce klinicznej część z nich może stosować II, III, itd. linię leczenia lub do tego czasu wyczerpią możliwości terapeutyczne. Z drugiej strony takie podejście zwiększa potencjalną liczbę pacjentów, którzy będą kwalifikować się do terapii ALP + FLV, jest więc założeniem konserwatywnym.

Finalnie do populacji docelowej, co uwzględniono w drugim etapie obliczeń, będą się kwalifikować pacjenci, którzy będą spełniać kryteria włączenia do leczenia w ramach uzgodnionego PL na ścieżce leczenia zaawansowanego raka piersi (rozdz. 1.5, Rysunek 1 i Rysunek 2). Oznacza to, że nie wszyscy pacjenci z dwóch grup oszacowanej dotychczas populacji będą stanowić finalną populację docelową dla ALP + FLV. Dodatkowo, ze względu na możliwość zastosowania ocenianej interwencji na różnym etapie leczenia (zgodnie z założeniami analizy I, II lub III linia leczenia zaawansowanego raka piersi), jeden pacjent może kwalifikować się do leczenia na więcej niż jednym etapie, dopóki nie otrzyma leczenia za pomocą ALP + FLV. Należy przypomnieć, że założenie o możliwości leczenia w III linii jest założeniem konserwatywnym – jak wynika z zapisów uzgodnionego programu lekowego, leczenie alpelisybem jest dozwolone wyłącznie w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi (rozdz. 1.5).

Zgodnie z przedstawioną w rozdziale 1.5 grafiką (Rysunek 1) przedstawiającą umiejscowienie schematu ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy przed progresją do postaci zaawansowanej choroby otrzymali leczenie (neo-)adjuwantowe monohormonoterapią IA, na populację docelową składają się finalnie pacjenci, którzy:

- rozpoczynają I linię leczenia w stadium zaawansowania nowotworu,
- rozpoczną II linię leczenia zaawansowanego raka piersi po terapii I liniowej opartej na:
 - monoterapii IA,
 - monoterapii TMX,
 - chemioterapii,

- terapii CDK 4/6 + IA,
- rozpoczną III linię leczenia zaawansowanego raka piersi po wcześniejszej terapii opartej na:
 - monoterapii IA lub TMX lub terapii CDK 4/6 + IA w I linii oraz chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu,
 - chemioterapii w I linii oraz monoterapii IA lub TMX lub terapii CDK 4/6 + IA w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu.

Odsetek pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia określono na podstawie wyników przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy badań ankietowych oraz na podstawie przyjętych założeń. Szczegóły przedstawia poniższa tabela. Dane dotyczące udziałów schematów leczenia w I i II linii leczenia (również konieczne do obliczeń populacyjnych) są opisane w rozdziale 2.6 oraz zebrane w pliku obliczeniowym analizy.

[Redacted Table Content]

Zgodnie z przedstawioną w rozdziale 1.5 grafiką (Rysunek 2) przedstawiającą umiejscowienie schematu ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (neo-) adjuwantowego monohormonoterapią IA, na populację docelową składają się finalnie pacjenci, którzy:

- rozpoczną II linię leczenia zaawansowanego raka piersi po wcześniejszej (w I linii leczenia zaawansowanej choroby) terapii opartej na monoterapii IA lub terapii CDK 4/6 + IA,
- rozpoczną III linię leczenia zaawansowanego raka piersi po wcześniejszej terapii opartej na:
 - monoterapii IA lub terapii CDK 4/6 + IA w I linii oraz chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu,
 - chemioterapii w I linii oraz monoterapii IA lub terapii CDK 4/6 + IA w II linii leczenia zaawansowanego nowotworu.

Odsetek pacjentów leczonych monoterapią IA, terapią CDK 4/6 + IA lub chemioterapią w I linii leczenia oraz odsetek pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia określono na podstawie wyników przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy badań ankietowych oraz na podstawie przyjętych założeń. Szczegóły przedstawia poniższa tabela. Dane dotyczące udziałów schematów leczenia w II linii leczenia (również konieczne do obliczeń populacyjnych) są opisane w rozdziale 2.6 oraz zebrane w pliku obliczeniowym analizy.

[Redacted Table Content]

Na podstawie oszacowanej w pierwszym kroku liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z potwierdzoną mutacją PIK3CA ([redacted], [redacted]) oraz przedstawionych powyżej wyników badania ankietowego, w pliku obliczeniowym analizy wyznaczana jest finalna liczebność populacji docelowej. Dla uproszczenia obliczeń przyjęto, że liczba pacjentów w II i III linii leczenia zaawansowanego raka piersi w danym roku kalendarzowym jest obliczona w odniesieniu do liczby nowych chorych rozpoczynających terapię I linii w tym samym roku. W praktyce klinicznej terapia jednej linii może trwać dłużej niż jeden rok. Z drugiej strony zastosowane podejście ma ponownie charakter konserwatywny, ze względu na fakt, że w kolejnych latach rośnie liczba zachorowań na raka piersi (punkt wyjścia w oszacowaniach populacyjnych).

Podsumowanie obliczeń znajduje się w poniższych tabelach. Ze względu na różnice w udziałach poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, liczebność populacji

docelowej nieznacznie różni się między scenariuszami analizy. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Obliczenia_populacja'.

Ponieważ odsetki wskazywane przez pojedynczych ekspertów nieznacznie różnią się od siebie, w celu przetestowania wpływu ich zmiany na oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz na końcowe wyniki, w ramach analizy wrażliwości (wariant D) uwzględniono odpowiednio minimalne i maksymalne odsetki wskazane przez ekspertów.

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

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

2.5.2. Oszacowanie w ramach analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzane są obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości dla wybranych parametrów populacyjnych, które służą do oszacowania liczebności populacji docelowej:

- wariant A: zachorowalność na raka piersi (ICD-10: C.50) i zaawansowanie choroby w momencie diagnozy:
 - zachorowalność w kolejnych latach (rozd. C.2.1, zmiana +/- 10%),
 - zaawansowanie choroby w momencie diagnozy (rozd. C.2.2 i C.2.3);
- wariant B: progresja choroby do postaci zaawansowanej z niższych stadiów (rozd. C.2.4)
- wariant C: zmiana wartości parametrów epidemiologicznych: status pomenopauzalny u kobiet, odsetek ER+, odsetek HER2-, leczenie (neo-)adjuwantowe monoterapią IA (rozd. C.2.6 i C.2.8):
 - tam gdzie możliwe odsetki na podstawie danych z ankiet,
 - tam gdzie możliwe odsetki na podstawie danych z odnalezionych badań,
 - odsetek kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym z resekcją jajników - minimalny lub maksymalny odsetek na podstawie danych z ankiet;
- wariant D: zmiana wartości parametrów dotyczących stosowania kolejnych linii leczenia:
 - minimalne wartości odsetków na podstawie danych z ankiet,
 - maksymalne wartości odsetków na podstawie danych z ankiet;
- wariant E: częstość testowania mutacji PIK3CA w populacji docelowej.

Wartości dla parametrów populacyjnych w obliczeniach zmieniają się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Ustawienia'. Po zmianie ustawień finalna liczebność populacji docelowej widoczna jest dla Użytkownika na arkuszu 'Obliczenia_populacja'.

Uzasadnienie przyjętych założeń oraz szczegółowy opis źródeł danych i sposobu kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozd. C.2).

Tabela 11.
Założenia przyjęte przy szacowaniu liczebności populacji docelowej

Wariant analizy	Zapadalność na raka piersi	Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy	Odsetki pacjentek z progresją z niższych stadiów do stadium zaawansowanego	Odsetek pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym HR+, HER2-, leczenie (neo-)adjuwantowe IA	Odsetek pacjentek w wieku przedmenopauzalnym z wykonywaną resekcją jajników	Stosowanie kolejnych linii leczenia	Testowanie mutacji PIK3CA
Podst.	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
A1	Zapadalność +10%	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
A2	Zapadalność -10%	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
A3	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	COGNOSCO	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
B1	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
C1	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	Średnia z ankiet	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
C2	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	Średnia z badań Faupel-Badger 2010 i Faupel-Badger 2014	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
C3	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	Średnia z ankiet	Minimalna wartość z ankiet	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
C4	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	Średnia z ankiet	Maksymalna wartość z ankiet	Średnia z ankiet	Dane z ankiety █████
D1	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Minimalne wartości z ankiet	Dane z ankiety █████
D2	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Maksymalne wartości z ankiet	Dane z ankiety █████
E1	Obliczenia na podstawie MPZ i KRN	Więckowska 2015	COGNOSCO	COGNOSCO	Średnia z ankiety	Średnia z ankiet	█████

W tabeli wymieniono tylko parametry, które zmieniają się w obliczeniach analizy wrażliwości; Kolorem oznaczono wartości parametrów, które ulegają zmianie w stosunku do wartości przyjętych w analizie podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczebność populacji docelowej w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości. Szczegółowe wartości (w podziale na podgrupy oraz linie leczenia) znajdują się w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Obliczenia_populacja' po wybraniu danego wariantu na arkuszu 'Ustawienia'.

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

2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w populacji docelowej określono na podstawie dwóch badań ankietowych przeprowadzonych kolejno wśród 4 ekspertów klinicznych [3] oraz wśród 3 ekspertów klinicznych [4]. Ekspersi zostali poproszeni o wskazanie odsetków pacjentów stosujących następujące interwencje: inhibitor kinaz CDK 4/6 + FLV, inhibitor kinaz CDK 4/6 + IA, FLV (monoterapia), IA (monoterapia), TMX (monoterapia), CTH oraz wskazanie ewentualnych dodatkowych interwencji spoza powyższej listy.

Pytania zawarte w ankiecie dotyczące aktualnego lub możliwego (w przypadku rozpoczęcia refundacji ALP skojarzonego z FLV) sposobu postępowania z pacjentami po przebyłym leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii IA w ramach I, II oraz III linii leczenia oraz pacjentami po przebyłym leczeniu (neo-) adiuwantowym w postaci monoterapii TMX lub w przypadku braku przebiecia leczenia (neo-) adiuwantowego w ramach II i III linii leczenia posłużyły do wyznaczenia rozpowszechnienia interwencji stosowanych w populacji docelowej. Należy pamiętać, co zaznaczono w poprzednich rozdziałach dokumentu (rozd. 1.5, rozdz. 2.5), że w świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego uwzględnienie możliwości stosowania ocenianej interwencji w III linii leczenia jest podejściem konserwatywnym.

Dodatkowo ankietowani eksperci udzielili odpowiedzi na pytanie o udziały RBC, PALB i ABEM w schematach z wykorzystaniem inhibitora kinaz CDK 4/6 w skojarzeniu z FLV lub IA stosowanych w całej rozważanej populacji, tj. bez względu na przebyte wcześniejsze leczenie (neo-)adiuwantowego (Tabela 13).

Tabela 13.

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

Kompilując dane z powyższej tabeli z danymi prezentowanymi w poniższych rozdziałach wyznaczono finalne udziały schematów leczenia w populacji docelowej. W obliczeniach nie uwzględniono interwencji wymienianych w ramach kategorii *Inne*, która zgodnie z odpowiedziami udzielonymi w ankiecie, stosowana jest u niewielkiej liczby pacjentów (u [REDACTED] w zależności od subpopulacji i linii leczenia) i obejmuje leczenie objawowe, udział w badaniach klinicznych oraz leczenie z zastosowaniem eksamestanu. Udziały kategorii *Inne* w rozpowszechnieniu interwencji określonym na podstawie badania ankietowego rozłożono równomiernie między pozostałe interwencje stosowane w populacji docelowej.

2.6.1. Scenariusz istniejący

2.6.1.1. Pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci: monoterapia inhibitorem aromatazy (IA)

Interwencje aktualnie stosowane w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapii IA oraz ich rozpowszechnienie w ramach I, II oraz III linii leczenia wyznaczone na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych przedstawiono w kolejnych tabelach.

I linia leczenia

Zgodnie ze szczegółową definicją populacji docelowej (uwzględniającą miejsce terapii ALP + FLV na ścieżce leczenia) do populacji docelowej kwalifikują się wszyscy pacjenci z tej podgrupy rozpoczynający I linię leczenia.

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

II linia leczenia

Zgodnie ze szczegółową definicją populacji docelowej (uwzględniającą miejsce terapii ALP + FLV na ścieżce leczenia) do populacji docelowej kwalifikują się chorzy, którzy w I linii leczenia otrzymali monoterapię IA, monoterapię TMX, CTH lub terapię CDK 4/6 + IA. Zgodnie z wynikami badań ankietowych, udziały schematów w II linii leczenia są różne w zależności od terapii w ramach I linii leczenia.

[Redacted text]

III linia leczenia

Zgodnie ze szczegółową definicją populacji docelowej (uwzględniającą miejsce terapii ALP + FLV na ścieżce leczenia) do populacji docelowej kwalifikują się chorzy, którzy w I linii leczenia otrzymali monoterapię IA lub monoterapię TMX lub terapię CDK 4/6 + IA oraz w II linii leczenia CTH lub gdy kolejność terapii była odwrotna (CTH w I linii oraz IA lub TMX lub CDK 4/6 i IA w II linii). W ramach badań ankietowych określono średnie rozpowszechnienie schematów stosowanych w III linii leczenia, bez względu na kolejność stosowania terapii IA / TMX / CDK 4/6 + IA i CTH.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] (zob. [REDACTED], [REDACTED]).

Jak wskazują zapisy programu lekowego B.9, możliwość zastosowania ścieżki leczenia zawierającej

inhibitor CDK 4/6 więcej niż jeden raz może być mocno ograniczone. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Szczegółowe wartości dla przyjętych udziałów leków / schematów leczenia w wariancie analizy wrażliwości są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Udziały'.

2.6.1.2. Pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci: monoterapia tamoksyfenem lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adiuwantowego

Interwencje aktualnie stosowane w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapii TMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adiuwantowego oraz ich rozpowszechnienie w ramach II oraz III linii leczenia wyznaczone na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie ze szczegółową definicją populacji docelowej (uwzględniającą miejsce terapii ALP + FLV na ścieżce leczenia) żaden pacjent bez wcześniejszego leczenia (neo-)adiuwantowego monoterapią IA nie kwalifikuje się do terapii ALP + FLV. Tym samym tacy pacjenci nie stanowią populacji docelowej.

II linia leczenia

Zgodnie ze szczegółową definicją populacji docelowej (uwzględniającą miejsce terapii ALP + FLV na ścieżce leczenia) do populacji docelowej kwalifikują się chorzy, którzy w I linii leczenia otrzymali monoterapię IA lub terapię CDK4/6 + IA.

[REDACTED]

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

[Redacted Table]

Jak wynika z przedstawionych w rozdziale danych, eksperci kliniczni nie wykluczają możliwości stosowania w ścieżce leczenia inhibitorów CDK 4/6 więcej niż jeden raz (zob. [Redacted], [Redacted]). Z tego względu, analogicznie jak dla danych z poprzedniego podrozdziału, zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości (wariant F). Szczegółowe wartości dla przyjętych udziałów leków / schematów leczenia w wariantcie analizy wrażliwości są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Udziały'.

2.6.2. Scenariusz nowy

2.6.2.1. Pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci: monoterapia inhibitorem aromatazy (IA)

Interwencje stosowane w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapii IA oraz ich rozpowszechnienie w ramach I, II oraz III linii leczenia w przypadku rozpoczęcia refundacji ALP + FLV wyznaczone na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych przedstawiono w tabelach w niniejszym rozdziale.

Analogicznie jak dla scenariusza istniejącego, przedstawione są osobne dane w zależności do tego, jakie leczenie było stosowane w I oraz II linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

Z uwagi na niepewność wynikającą z określenia przewidywanego rozpowszechnienia interwencji (w szczególności dotyczy przewidywanych udziałów dla interwencji ocenianej) w populacji docelowej w

oparciu o wyniki ankiet, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant G) testowano wpływ założeń dotyczących rozpowszechnienia ALP + FLV w populacji docelowej przyjmując kolejno minimalne i maksymalne rozpowszechnienie tej interwencji. Rozpowszechnienie minimalne/maksymalne ALP + FLV wyznaczono poprzez zmniejszenie/zwiększenie o 10% (wartość mnożnika) względem wartości przyjętych w analizie podstawowej.

W poniższych tabelach zebrano dane o udziałach w wariacie podstawowym oraz wariacie G analizy wrażliwości. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w wariacie F analizy wrażliwości (szczegóły opisane w rozdz. dotyczącym scenariusza istniejącego) również dochodzi do zmiany udziałów schematów leczenia / leków, w tym zwiększają się udziały schematu ALP + FLV. Udziały dla tego wariantu analizy wrażliwości są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Udziały'.

I linia leczenia

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

II linia leczenia

Analogicznie jak dla scenariusza istniejącego, przedstawione są osobne dane w zależności od tego, jakie leczenie było stosowane w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi.

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

[Redacted content]

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

2.6.2.2. Pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci: monoterapia tamoksyfenem lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adiuwantowego

Interwencje stosowane w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapii TMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adiuwantowego oraz ich rozpowszechnienie w ramach II oraz III linii leczenia w przypadku rozpoczęcia refundacji ALP + FLV wyznaczone na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Przedstawiono dane dla udziałów w wariancie podstawowym oraz wariancie G analizy wrażliwości (rozpowszechnienie minimalne / maksymalne ALP + FLV obliczone poprzez zmniejszenie / zwiększenie o 10% (mnożnik) względem wartości przyjętych w analizie podstawowej). Dane o udziałach w wariancie F analizy wrażliwości (możliwość zastosowania ścieżki leczenia zawierającej inhibitor CDK 4/6 jeden raz) są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Udziały'.

II linia leczenia

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6.3. Udziały substancji stosowanych w ramach CTH

Schematy leczenia stosowane w ramach CTH i ich rozpowszechnienie określono na podst. analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT (AE EWE [12]). Analiza ta została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięsżzowych, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. W obliczeniach uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji/komparatora.

W ramach analizy dla ewerolimusu przeprowadzono badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych dotyczące leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Sposób postępowania terapeutycznego wśród pacjentek z populacji docelowej analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT będących na II linii leczenia eksperci raportowali w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii:

- krótsza odpowiedź na leczenie – PFS < 6 miesięcy (PROG < 6),
- dłuższa odpowiedź na leczenie – PFS > 6 miesięcy (PROG > 6).

Średnie udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w ramach chemioterapii w II linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w zależności od czasu trwania odpowiedzi na leczenie stosowane w I linii na podstawie danych raportowanych w AE EWE prezentuje tabela poniżej.

Tabela 30.
Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

Technologia medyczna	Częstość stosowania w II linii leczenia	
	PROG < 6	PROG > 6
Dokсорubicyna	13,33%	21,67%
Paklitaksel	33,33%	33,33%
Docetaksel	1,67%	0,00%
Kapecytabina	33,33%	15,00%
Winorelbina (postać dożylna)	0,00%	0,00%
Winorelbina (postać doustna)	11,67%	13,33%
Pochodne platyny	0,00%	3,33%
Gemcytabina	3,33%	10,00%
Schematy wielolekowe ogółem	3,33%	3,33%

Tabela 31.
Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia

Schematy wielolekowe	PROG < 6	PROG > 6
Winorelbina 25 mg/m ² + Fluorouracyl 500 mg/m ²	40%	30%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ Kapecytabina 1650 mg/m ²	40%	30%
Docetaksel 75 mg/m ² + Cyklofosamid 800 mg/m ²	20%	40%

W tabeli poniżej przedstawiono rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi z uwzględnieniem schematów wielolekowych.

Tabela 32.
Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia

Schemat	Częstość stosowania	
	PROG < 6	PROG > 6
Dokсорubicyna	13,3%	21,7%
Paklitaksel	33,3%	33,3%
Docetaksel	1,7%	0,0%
Kapecytabina	33,3%	15,0%
Winorelbina (postać doustna)	11,7%	13,3%

Schemat	Częstość stosowania	
	PROG < 6	PROG > 6
Pochodne platyny	0,0%	3,3%
Gemcytabina	3,3%	10,0%
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	1,3%	1,0%
Winorelbina 60 mg/m ² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m ²	1,3%	1,0%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	0,7%	1,3%

Na podstawie wartości PFS po 6 miesiącach dla interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej (████████) wyznaczono rozkład pacjentek z krótszą (PROG < 6) i dłuższą (PROG > 6) odpowiedzią na leczenie (████████).

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

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

Rozpowszechnienie substancji stosowanych w ramach chemioterapii określone w ramach AE EWE dotyczy terapii stosowanych w II linii leczenia. Jednak z uwagi na brak innego źródła danych w tym zakresie w analizie przyjęto, że schematy leczenia i ich rozpowszechnienie w ramach CTH w dowolnej linii leczenia są takie same. W tabeli poniżej (Tabela 35) przedstawiono obliczone na potrzeby analizy na podstawie powyższych danych częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii (Tabela 32) ważonych średnimi odsetkami pacjentów z rodzajem odpowiedzi na leczenie (████████).

Tabela 35.
Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi

Schemat	Wartość
Doksorubicyna	17,74%
Paklitaksel	33,33%

Schemat	Wartość
Docetaksel	0,79%
Kapecytabina	23,65%
Winorelbina (postać doustna)	12,55%
Pochodne platyny	1,76%
Gemcytabina	6,85%
Winorelbina 25 mg/m2 + fluorouracyl 500 mg/m2	1,16%
Winorelbina 60 mg/m2 (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m2	1,16%
Docetaksel 75 mg/m2+ cyklofosamid 800 mg/m2	1,02%

2.7. Kolejne linie leczenia po progresji choroby

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące udziałów terapii stosowanych po progresji choroby określone na podstawie wyników przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy dwóch badań ankietowych [3, 4]. Schematy leczenia stosowane w ramach CTH i ich rozpowszechnienie określono na podstawie danych omawianych w rozdz. 2.6.3. Dane przedstawione w tym rozdziale służą do określenia kosztu kolejnych linii po progresji. Obliczony średni koszt leczenia po progresji przedstawiono w rozdz. 2.9.4.

Jeżeli na podstawie badań ankietowych była możliwość zróżnicowania kosztu leczenia po progresji danym schematem w zależności od otrzymanego leczenia (neo-)adjuwantowego to obliczono dwa różne koszty. Jeżeli nie było takiej możliwości, przyjęto jeden koszt bez względu na wcześniejsze leczenie (neo-)adjuwantowe, tj. czy stosowano monohormonoterapię IA czy też nie. W końcowych obliczeniach dotyczących kosztów (rozdz. 2.9.4), nie wyróżniano osobnych kosztów leczenia po progresji ze względu na linię leczenia, w której miała miejsce progresja choroby.

Progresja po ALP + FLV

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie pytań z dwóch badań ankietowych, osobno dla dwóch podgrup pacjentów ze względu na przebyte leczenie (neo-)adjuwantowe.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Progresja po CKD 4/6 + FLV

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie jednego pytania z pierwszego badania ankietowego, które dotyczyło postępowania u pacjentów po wcześniejszym leczeniu (neo-)adjuwantowym monoterapią IA. Przyjęto, że w grupie chorych po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adjuwantowego, postępowanie będzie takie samo.

[Redacted]

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

[Redacted]

Progresja po CDK 4/6 + IA

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie pytań z dwóch badań ankietowych, osobno dla dwóch podgrup pacjentów ze względu na przebyte leczenie (neo-)adjuwantowe.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

Progresja po FLV (monoterapia)

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie jednego pytania z pierwszego badania ankietowego, które dotyczyło postępowania u pacjentów po wcześniejszym leczeniu (neo-)adjuwantowym monoterapia IA. Przyjęto, że w grupie chorych po przebytym leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adjuwantowego, postępowanie będzie takie samo.

[Redacted header information]

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

[Redacted footer information]

Progresja po IA (monoterapia)

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie pytań z jednego badania ankietowego, osobno dla dwóch podgrup pacjentów ze względu na przebyte leczenie (neo-)adjuwantowe.

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

[Redacted]

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

[Redacted]

Progresja po TMX (monoterapia)

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie pytań z jednego badania ankietowego, osobno dla dwóch podgrup pacjentów ze względu na przebyte leczenie (neo)adjuwantowe.

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

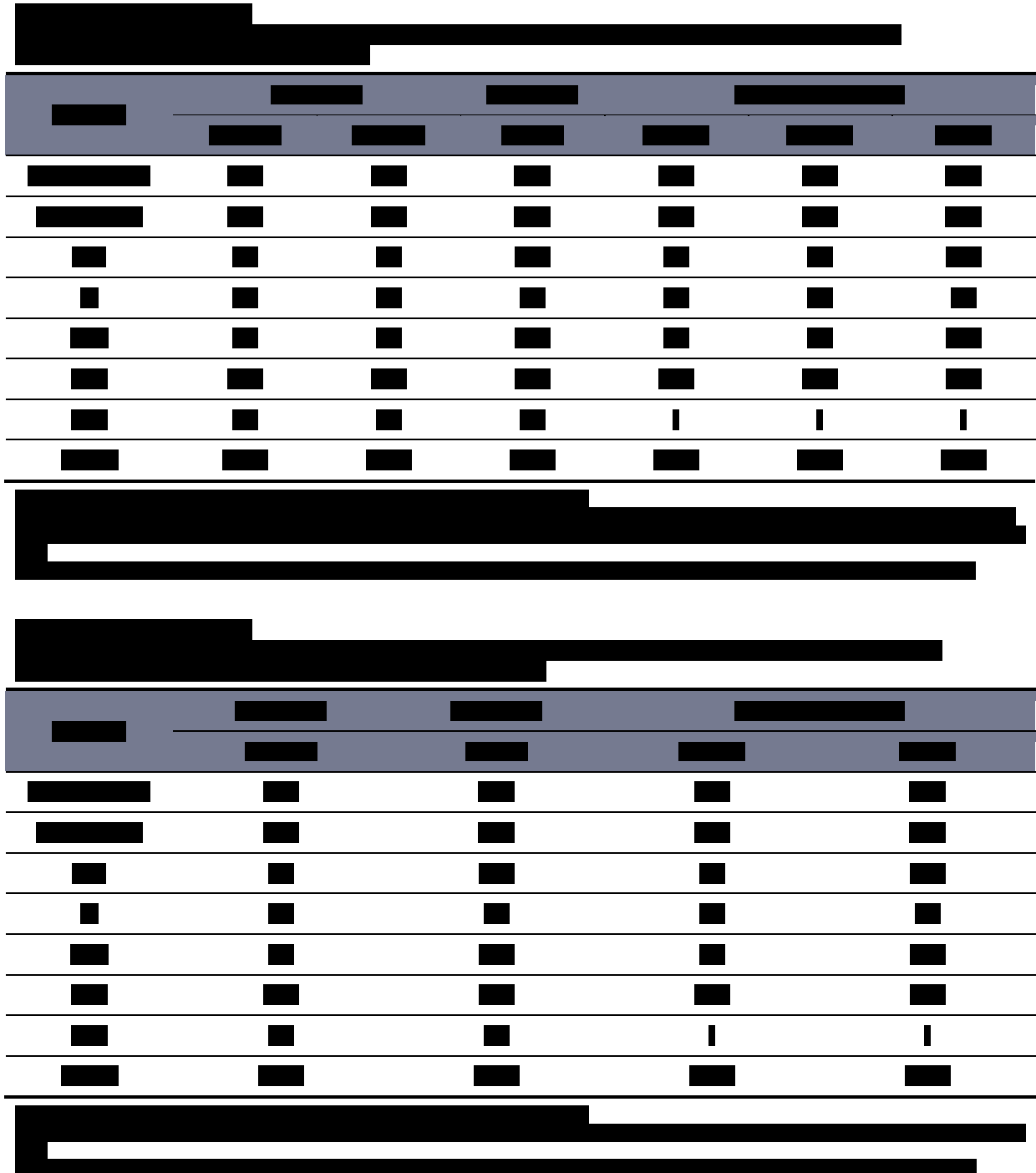
[Redacted]

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

[Redacted]

Progresja po CTH

Udział schematów stosowanych po progresji określono na podstawie pytań z dwóch badań ankietowych, osobno dla dwóch podgrup pacjentów ze względu na przebyte leczenie (neo-)adjuwantowe.



2.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w analizie oszacowano z uwzględnieniem danych dotyczących:

- przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych,
- dawkowania leków.

2.8.1. Modelowanie przebiegu leczenia

W celu modelowania przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej [11] w zakresie krzywej PFS (ang. *progression-free survival*), TTD (ang. *time to treatment discontinuation or death*), PPS (ang. *post-progression survival*) oraz OS (ang. *overall survival*) [11]. Wykorzystując dane dotyczące czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TTD) pacjentów przebywających w stanie PFS podzielono na pacjentów w stanie PFS w trakcie leczenia oraz pacjentów w stanie PFS bez leczenia. Krzywe TTD określono oddzielnie dla każdej substancji wchodzącej w skład danego schematu, zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej.

W ramach analizy ekonomicznej, w oparciu o dane z badania SOLAR-1 oszacowano rozkłady pacjentów między wyróżnione stany zdrowia w kolejnych cyklach modelu dla następujących schematów leczenia:

- ALP + FLV,
- FLV stosowany w monoterapii.

W celu zamodelowania przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej leczonych z zastosowaniem CDK 4/6 + FLV oraz CTH wykorzystano dane w zakresie PFS, OS oraz TTD dostępne w modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [13]. Ponadto do określenia przebiegu leczenia z wykorzystaniem pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie BIA, tj. CDK 4/6 + IA oraz monoterapii IA i TMX, konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń odnośnie efektywności tych schematów.

W związku z tym w analizie upraszczająco utożsamiono efektywność schematów CDK4/6 + IA z efektywnością schematów CDK4/6 + FLV, zaś efektywność IA w monoterapii i TMX w monoterapii utożsamiono z efektywnością FLV stosowanego w monoterapii. Powyższe założenia pozwoliły na szczegółowe modelowanie przebiegu leczenia pacjentów stosujących schematy terapeutyczne nieuwzględnione w modelu ekonomicznym. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i miejsce terapeutyczne poszczególnych interwencji, przyjęte założenia wydają się być zasadne. Określenie bardziej dokładnych danych dotyczących efektywności wymienionych interwencji wymagałoby przeprowadzenia szerokiego przeszukania danych klinicznych wraz z przeprowadzeniem porównań pośrednich, co z jednej strony zwiększa zakres niepewności porównania, z drugiej zaś zdecydowanie zwiększa zakres prac nad analizą drugorzędnych aspektów dotyczących przepływów finansowych. Sposób przeprowadzenia obliczeń pozwala na zachowanie prognozowanego rzędu wydatków płatnika publicznego (i pacjentów) związanego z analizowanymi interwencjami.

Szczegółowe dane wykorzystane w tej części analizy zamieszczono w pliku obliczeniowym analizy BIA na arkuszu „Efektywności”.

Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem z zastosowaniem ALP + FLV oraz FLV w monoterapii przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD, *time to treatment discontinuation or death*) z badania SOLAR-1. Dane te zostały wykorzystane w obliczeniach do wyznaczenia kosztów terapii poszczególnymi schematami. Czas do przerwania leczenia określono oddzielnie dla każdej substancji wchodzącej w skład danego schematu.

Czas trwania leczenia CDK4/6 + FLV oraz CTH określono na podstawie danych dostępnych w modelu globalnym [13]. W przypadku krzywej dla CTH przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby, zgodnie z założeniami modelu. W przypadku terapii z zastosowaniem CDK 4/6 + IA przyjęto krzywą TTD dla CDK 4/6 + FLV, zaś dla terapii IA oraz TMX – krzywą TTD dla FLV.

Ponadto odsetki pacjentów w stanie PFS wykorzystano do modelowania kosztów monitorowania stanów zdrowia w okresach aktywnej terapii oraz bez aktywnej terapii, ale przed wystąpieniem progresji.

Odsetki pacjentów nieleczonych w stanie PFS

W analizie, zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, uwzględniono również koszty ponoszone na monitorowanie stanu zdrowia pacjentów, którzy zakończyli leczenie, ale nie wystąpiła u nich progresja choroby. Odpowiednie odsetki zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej przy zachowaniu dodatkowych założeń dotyczących interwencji nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej opisanych powyżej.

Odsetki pacjentów leczonych po progresji choroby do zgonu pacjenta

Celem oszacowania wydatków związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej po progresji choroby aż do zgonu konieczne było uwzględnienie wyników analizy ekonomicznej w zakresie danych dotyczących PPS i OS pacjentów. Dane w tym zakresie wykorzystano w obliczeniach do wyznaczenia kosztów leczenia po progresji oraz kosztów związanych z opieką terminalną.

Odsetki pacjentów wchodzących do stanu PPS

W celu określenia liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy w horyzoncie czasowym analizy rozpoczną kolejną linię leczenia skorzystano z odsetków pacjentów wchodzących do stanu „progresja”.

Analiza wrażliwości

W ramach przeprowadzanej analizy wrażliwości uwzględnione zostały alternatywne dane z analizy ekonomicznej w zakresie uwzględnionym w analizie BIA. W analizie ekonomicznej dla każdego rodzaju krzywej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych danych dotyczących ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy analizy. Aby wyróżnić scenariusze, które będą mieć największy wpływ na zmienność wyników analizy wpływu na budżet, spośród wszystkich rozważanych w analizie ekonomicznej, dotyczących zmiany założeń dotyczących efektywności (scenariusze zmieniające ekstrapolację OS i PFS) wybrano scenariusz maksymalizujący i minimalizujący różnicę w kosztach między ALP+FLV a FLV. W ten sposób przedstawiono maksymalny zakres zmienności wyników analizy wpływu na budżet względem danych dotyczących efektywności interwencji uwzględnionych w analizie. Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant H) w zakresie efektywności obejmują:

- wariant minimalny (H1), w którym ekstrapolacja krzywej OS odbywa się przy uwzględnieniu rozkładu Gompertza typu „restricted”,
- wariant maksymalny (H2), w którym ekstrapolacja krzywej PFS odbywa się przy uwzględnieniu rozkładu log-logistyczny typu „unrestricted”.

Analogiczny sposób wyboru wariantów analizy wrażliwości zastosowano do scenariuszy analizy ekonomicznych dotyczących zmiany założeń dla czasu trwania leczenia. Finalnie dla czasu trwania leczenia wybrano (wariant I):

- wariant minimalny (I1), w którym ekstrapolacja krzywej TTD dla FLV odbywa się przy uwzględnieniu funkcji RCS z dwoma węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny „unrestricted”,
- wariant maksymalny (I2), w którym ekstrapolacja krzywej TTD dla ALP odbywa się przy uwzględnieniu funkcji RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”.

2.8.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla ALP + FLV oraz FLV zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [11], gdzie została określona na podstawie badania SOLAR-1. Dla pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

Tabela 48.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii

Zdarzenie niepożądane	ALP + FLV	FLV
Hiperglikemia*	37,9%	0,6%
Biegunka**	9,5%	0,6%
Wysypka***	23,7%	0,6%

* Zdarzenia związane z hiperglikemią (dotyczy: cukrzyca, hiperglikemii, insulinooporności, zespołu metabolicznego i innych)

** Działanie toksyczne na przewód pokarmowy (dotyczy: nudności, wymiotów, biegunki i innych)

*** Zdarzenie związane z wysypką (dotyczy: wysypki grudkowej, wysypki uogólnionej, wysypki grudkowo-plamistej i innych)

Ze względu na relatywnie niewielki udział kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w całkowitych kosztach terapii, w analizie odstępiono od modelowania bezpieczeństwa dla pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie. Podejście to stanowi założenie konserwatywne (ze względu na uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych dla alpelisybu).

2.8.3. Dawkowanie

2.8.3.1. Alpelisyb (Piqray)

Zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [5], początkowa dawka Piqray® wynosi 300 mg dziennie (2 tabl. powl. po 150 mg), przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. W przypadku wystąpienia konieczności zmniejszenia dawki, dawka początkowa może być zredukowana do 250 mg (jedna tabletki 200 mg + 1 tabletki 50 mg) lub 200 mg (1 tabletki) dziennie.

Produkt leczniczy Piqray® należy podawać jednocześnie z FLV. Zalecana dawka FLV to 500 mg podawane domięśniowo w 1., 15. i 29. dniu terapii, a następnie raz w miesiącu.

2.8.3.2. Pozostałe leki uwzględnione w analizie

Dawkowanie pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi przyjęto zgodnie z charakterystykami ich produktów leczniczych oraz opinią ekspertów z analizy ekonomicznej dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [12].

Tabela 49.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Inhibitory CDK 4/6		
Rybocyklib	600 mg / dobę ^a przez kolejnych 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowy pełny cykl 28 dni	ChPL [18]
Palbocyklib	125 mg / dobę ^b przez kolejnych 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowy pełny cykl 28 dni	ChPL [19]
Abemacyklib	150 mg dwa razy na dobę ^c nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności	ChPL [20]
Hormonoterapia		
Fulwestrant	500 mg w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki	ChPL [21], opinia ekspertów z AE EWE [12]

Schemat	Dawkowanie	Źródło
Tamoksyfen	20 mg / dobę	ChPL [22], opinia ekspertów z AE EWE [12]
Eksemestan	25 mg / dobę	ChP [23], opinia ekspertów z AE EWE [12]
Anastrozol	1 mg / dobę	ChPL [24]
Letrozol	2,5 mg / dobę	ChPL [25]
Chemioterapia		
Doksorubicyna	25 mg / tydzień	Średnia z 20–30 mg według opinii eksperta z AE EWE [12]
Paklitaksel	80 mg / m ² p.c. / tydzień	Opinia ekspertów z AE EWE [12]
Docetaksel	100 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	ChPL [26]
Kapecytabina	1250 mg / m ² p.c. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m ² p.c.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa.	ChPL [27], Opinia ekspertów z AE EWE [12]
Winorelbina (postać doustna)	Trzy pierwsze podania: 60 mg / m ² p.c. / tydzień; Kolejne podania: 80 mg / m ² p.c. / tydzień	ChPL [28], Opinia ekspertów z AE EWE [12]
Cisplatyna	37,5 mg / m ² p.c. co 3 tygodnie	Średnia z 25-50 mg / m ² według AE EWE [12]
Gemcytabina	1250 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	ChPL [29], AE EWE [12]
Winorelbina 25 mg / m² + fluorouracyl 500 mg / m²	Winorelbina dożylnie 25 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu + fluorouracyl 500 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [10]
Winorelbina (doustna) 60 mg / m² + kapecytabina 1650 mg / m²	Winorelbina w formie doustnej 60 mg / m ² p.c. w 1. i 8. dniu, kapecytabina 1650 mg / m ² p.c. w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [12], strona internetowa Cancer Network [30]
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosfamid 800 mg / m²	Docetaksel 75 mg / m ² p.c., cyklofosfamid 800 mg / m ² p.c. w trakcie 3-tygodniowego cyklu	AE EWE [12]

Ze względu na ewentualne zdarzenia niepożądane możliwe jest zmniejszenie dawki dobowej do:

- a) 400 mg lub 200 mg,
- b) 100 mg lub 75 mg,
- c) 100 mg lub 50 mg,

jednocześnie biorąc pod uwagę, że cena leku jest taka sama bez względu na dawkę (rozd. 2.9.1.2), w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie podstawowy schemat dawkowania

2.9. Koszty

2.9.1. Koszty leków

2.9.1.1. Alpelisyb

Przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Piqray®, preparat będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego o odpowiednio zmienionych zapisach.



The table is mostly obscured by black redaction bars. Visible elements include a horizontal line at the top, several rows of redacted text, and a section with a light blue background containing a row of five redacted cells. Below this, there are more rows with redacted cells and a few visible characters, including a vertical bar '|' in one of the cells.

Jako że ewentualna redukcja dawki nie wpływa na koszt dziennej terapii (ze względu na wycenę leku niezależną od opakowania), w analizie nie uwzględniono modelowania zmiany dawki dobowej alpelisybu przyjmowane przez pacjentów z populacji docelowej.

2.9.1.2. Pozostałe interwencje uwzględnione w analizie

Zgodnie z wynikami badań ankietowych [3, 4] w populacji docelowej stosuje się następujące terapie:

- CDK 4/6 + FLV,
- FLV w monoterapii,
- CDK 4/6 + IA,
- IA w monoterapii,
- TMX oraz
- CTH.

W celu określenia kosztów leków stosowanych w ramach ww. terapii przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono, czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [31] lub w ramach danych raportowanych w komunikatach DGL dotyczących wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów (w tym liczby sprzedanych opakowań) dla leków finansowanych w ramach refundacji aptecznej (z serwisu IkarPro [32]),
- w przypadku, gdy nie odnaleziono danych w kroku pierwszym, poszukiwano przetargów na zakup leków zawierających daną substancję czynną,

- następnie sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków z odnalezionych przetargów zawierających substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania; jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania.

Inhibitory CDK 4/6

Inhibitory CDK 4/6 – palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib są refundowane w ramach programu lekowego B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Poniższa tabela przedstawia dane kosztowe dla poszczególnych substancji na podstawie danych z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.* [7] (Tabela 51).

Tabela 51.
Ceny inhibitorów CDK 4/6 na podst. wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Cena za opakowanie
Palbocyklib	Ibrance®	125 mg, 21 szt.	9 666,00 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł
		100 mg, 21 szt.	9 666,00 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł
		75 mg, 21 szt.	9 666,00 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł	10 149,30 zł
Rybocyklib	Kisqali®	200 mg, 63 szt.	10 267,32 zł	10 780,69 zł	10 780,69 zł	10 780,69 zł
		150 mg, 70 szt.	12 336,30 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł
Abemacyklib	Verzenio®	100 mg, 70 szt.	12 336,30 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł
		50 mg, 70 szt.	12 336,30 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł	12 953,12 zł

Koszty inhibitorów CDK 4/6 – palbocyklibu, rybocyklibu oraz abemacyklibu, zgodnie z przyjętą metodyką (koszty z odnalezionych przetargów zawierających substancję czynną są niższe niż obowiązujący limit finansowania), określono na podstawie odnalezionych danych z bazy przetargów publicznych na zakup leków. Ceny za opakowanie poszczególnych substancji we wszystkich zidentyfikowanych przetargach były takie same (z dokładnością do 2 miejsc po przecinku) i wynosiły odpowiednio ██████████ dla rybocyklibu, ██████████ dla palbocyklibu oraz ██████████ dla abemacyklibu. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Ceny substancji odnalezione w przetargach

Zamawiający	Opakowanie	Liczba opak.	Wartość zamówienia	Cena za opakowanie	Źródło
Palbocyklib					
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	75mg # 100mg	420 # 420	████████	████████	[33]
	125mg	1260	████████	████████	[34]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	75mg	50	████████	████████	[35]
Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	100mg # 125mg	84 # 336	████████	████████	[36]

Zamawiający	Opakowanie	Liczba opak.	Wartość zamówienia	Cena za opakowanie	Źródło
Specjalistyczny Szpital im. dr Alfreda Sokołowskiego	100mg # 125mg # 75mg	1 # 24 # 1	████████	████████	[37]
Rybocyklib					
Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	200mg	24	████████	████████	[38]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	200mg	400	████████	████████	[39]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	200mg	25	████████	████████	[40]
Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	200mg	200	████████	████████	[41]
Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza SPZOZ w Tarnowie	200mg	20	████████	████████	[42]
Abemacyklib					
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	50mg*	240	████████	████████	[43]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	50mg*	25	████████	████████	[44]
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	50mg # 100mg # 150mg	5 # 10 # 50	████████	████████	[45]
Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	50mg # 100mg # 150mg	30 # 30 # 80	████████	████████	[46]
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	50mg*	23	████████	████████	[47]

*Możliwość realizacji w dawkach 100mg i 150 mg;

W przypadku terapii RBC (dostępne jest opakowanie w dawce 200 mg) dzienna dawka leku (3 tabletki po 200 mg każda) może zostać zredukowana do 400 mg (2 tabletki) lub 200 mg (1 tabletką) dziennie, co wpływa na zmniejszenie kosztów leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*) wynoszącą 0,9206 dla pacjentów otrzymujących RBC, którą obliczono na podstawie danych z badania MONALEESA-3 (zgodnie z danymi dostępnymi w modelu globalnym [13]). RDI to iloraz średniej wielkości dawki przyjmowanej przez pacjenta w trakcie badania klinicznego i wielkości dawki, jaką powinien otrzymać pacjent zgodnie z założonym schematem dawkowania.

Zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego PALB, początkowa dawka wynosi 125 mg dziennie, a następnie może być zredukowana do 100 mg lub 75 mg dziennie. Zmniejszenie dawki wynika z wystąpienia zdarzenia niepożądanego, a więc może nastąpić w dowolnym momencie terapii. Należy zaznaczyć, że w przypadku terapii PALB (dostępne są opakowania w dawce 125 mg, 100 mg i 75 mg po 21 tabletek; koszt za tabletkę nie jest zależny od jej mocy) ewentualne zmniejszenie dawki leku nie wpływa na dzienny koszt terapii i w konsekwencji w analizie nie uwzględniono RDI.

Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku ABEM, dla którego dawka początkowa 150 mg dwa razy na dobę, może zostać zmniejszona do 100 mg lub 50 mg dwa razy na dobę. Jednocześnie z

uwagi na fakt, że ABEM jest dostępny w opakowaniach w dawce 150 mg, 100 mg oraz 50 mg po 70 tabletek, koszt za tabletkę jest taki sam, niezależnie od jej mocy. W związku z tym uwzględnienie RDI w obliczeniach dotyczących ABEM nie jest zasadne.

Należy podkreślić, iż finansowanie inhibitorów CDK 4/6 ze środków publicznych obejmuje:

- w przypadku skojarzenia z IA pacjentów z brakiem wcześniejszego leczenia hormonalnego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów miękkich w następstwie masywnych przerzutów),
- w przypadku skojarzenia z FLV pacjentów z brakiem wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (rybocyklib, abemacyklib) lub z progresją raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia HTH uzupełniającej za pomocą IA lub z progresją raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia HTH I rzutu.

W analizie wpływu na budżet założono, że finansowanie inhibitorów CDK 4/6 odbywa się zawsze z udziałem płatnika publicznego, pomimo odmiennych zapisów programu lekowego w tym zakresie. Nie jest jasne, jaka forma finansowania ma miejsce w opisanych wyżej przypadkach.

Fulwestrant

Koszty jednostkowe FLV określono zgodnie z analizą ekonomiczną [11] na podstawie danych z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.* [7]. Koszt tej substancji czynnej obliczono jako średni koszt na podstawie limitów finansowania 11 dostępnych opakowań (szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej [11]). Ze względu na sposób finansowania FLV pacjenci nie ponoszą kosztu związanego z zakupem tej substancji.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 2.8.3 podawany jest w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że FLV podawany jest raz na 28 dni. Średni koszt monoterapii FLV na cykl przedstawia tabela poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt terapii FLV / cykl

Substancja	Koszt / mg		Dawka / podanie [mg]	Liczba podań / cykl	Koszt / cykl	
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent
Fulwestrant	1,33 zł	1,33 zł	500	Pierwszy cykl: 2	1 326,99 zł	1 326,99 zł
				Kolejne cykle: 1	663,49 zł	663,49 zł

Inhibitory aromatazy

Koszty letrozolu (LTR), anastrozolu (ANS) i eksemestanu (EXE) wyznaczono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.* [7] oraz danych z komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań zaczerpniętych z serwisu IkarPro [32] jako średnią cenę za mg substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie ostatnich 12 miesięcy, dla których dostępne były dane sprzedażowe (tj. 08.2020-07.2021). Szczegółowe dane wykorzystane do oszacowania kosztów IA zaprezentowano w aneksie (rozd. D.1).

Średni koszt terapii IA oszacowano jako średnią (ważoną wielkością sprzedaży) LTR, ANS i EXE. Dawkowanie przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 2.8.3.2. Rozpowszechnienie poszczególnych substancji czynnych obliczono w oparciu o dane sprzedażowe w okresie od sierpnia 2020 do lipca 2021 roku według danych refundacyjnych z komunikatów DGL NFZ dostępnych za pośrednictwem serwisu IkarPro [32].

Średni koszt hormonoterapii IA na cykl przedstawia tabela poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt hormonoterapii IA / cykl

Substancja	Koszt / mg		Dawka / podanie [mg]	Liczba podań / cykl	Koszt / cykl		Udziały w sprzedaży
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent	
Letrozol	0,74 zł	0,79 zł	2,5	28	51,63 zł	55,17 zł	70,94%
Eksamestan	0,07 zł	0,10 zł	25	28	51,74 zł	70,02 zł	3,22%
Anastrozol	1,84 zł	2,16 zł	1	28	51,64 zł	60,60 zł	25,85%
Średni koszt IA / cykl					51,64 zł	57,05 zł	100%

Tamoksyfen

Tamoksyfen w leczeniu raka piersi refundowany jest zarówno w ramach wykazu otwartego, jak i katalogu chemioterapii. Ze względu na stosowanie tego leku w II i III linii leczenia populacji docelowej w monoterapii oraz doustny sposób jego podania przyjęto, że w rozważanym wskazaniu będzie rozliczany w ramach wykazu otwartego.

Koszt TMX wyznaczono, analogicznie jak w przypadku LTR, ANS i EXE, na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.* [7] oraz danych z komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań zaczerpniętych z serwisu IkarPro [32] jako średnią cenę za mg substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie od sierpnia 2020 r. do lipca 2021 roku. Szczegółowe dane wykorzystane do oszacowania kosztu TMX zaprezentowano w aneksie (rozd. D.1).

Średni koszt hormonoterapii TMX na cykl przedstawia tabela poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt terapii TMX / cykl

Substancja	Koszt / mg		Dawka / podanie [mg]	Liczba podań / cykl	Koszt / cykl	
	NFZ	NFZ + pacjent			NFZ	NFZ + pacjent
Tamoksyfen	0,02 zł	0,02 zł ^a	20	28	12,97 zł	13,47 zł

a) obliczona średnia dopłata pacjenta wynosi 0,0009 zł za mg

Chemioterapia

Koszty NFZ związane z refundacją poszczególnych leków z katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi określono na podstawie danych zaczerpniętych z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii z dnia 29 września 2021 roku [31]. Koszty analizowanych leków wyznaczono jako średni koszt za mg z okresu sierpień 2020 – lipiec 2021 (rozdz. D.2).

Tabela 56.
Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach CTH na podst. komunikatu DGL [31]

Substancja czynna	Koszt / mg
Dokсорubicyna	0,66 zł
Paklitaksel	0,37 zł
Docetaksel	0,78 zł
Kapecytabina	0,01 zł
Winorelbina (p.o.)	6,44 zł
Winorelbina (i.v.)	2,08 zł
Cisplatyna	0,52 zł
Gemcytabina	0,05 zł
Fluorouracyl	0,01 zł

Wyjątek stanowi cyklofosfamid, który nie został wyszczególniony we wspomnianym komunikacie, a jego koszt określono na podstawie ceny z wykazu leków refundowanych zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r.* [7]. Koszt jednostkowy cyklofosfamidu (uwzględniono postać do podawania dożylnego) w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt cyklofosfamidu na podstawie obwieszczenia MZ

Preparat	Dawka, opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Liczba jednostek w opakowaniu	Limit finansowania	Limit finansowania za mg
Endoxan	200 mg; 1 fiol.s.subs.	14,58 zł	15,31 zł	200	11,54 zł	0,06 zł

Preparat	Dawka, opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Liczba jednostek w opakowaniu	Limit finansowania	Limit finansowania za mg
Endoxan	1 g; 1 fiol.s.subs.	54,96 zł	57,71 zł	1000	57,71 zł	0,06 zł
Średni koszt / mg						0,06 zł

Średni koszt CTH oszacowano jako średnią ważoną rozpowszechnieniem poszczególnych substancji czynnych (Tabela 35). Dawkowanie przyjęto zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 2.8.3.2. Dawkę na podanie wyznaczono przy założeniu, że powierzchnia ciała pacjenta jest równa 1,73 m² zgodnie z założeniami modelu globalnego [11].

Średni koszt CTH na cykl przedstawia tabela poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszt CTH / cykl

Schemat	Dawka / podanie* [mg]	Liczba podań / miesiąc	Koszt / miesiąc	Rozpowszechnienie
Dokсорubicyna	116,9	4,3	335,94 zł	17,74%
Paklitaksel	138,6	4,3	221,06 zł	33,33%
Docetaksel	173,2	1,4	196,19 zł	0,79%
Kapecytabina	2165,6	40,6	447,81 zł	23,65%
Winorelbina (p.o.)	Pierwszy miesiąc: 103,9	1,3	3 206,89 zł	12,55%
	Kolejne miesiące: 138,6	4,3	3 875,88 zł	
Pochodne platyny	65,0	1,4	48,52 zł	1,76%
Gemcytabina	2165,6	2,9	299,08 zł	6,85%
Winorelbina 25 mg/m ² + fluorouracyl 500 mg/m ²	Winorelbina: 43,3 Fluorouracyl: 866,2	Winorelbina: 2,9 Fluorouracyl: 2,9	295,31 zł	1,16%
Winorelbina 60 mg/m ² (p.o.) + kapecytabina 1650 mg/m ²	Winorelbina: 103,9 Fluorouracyl: 2858,6	Winorelbina: 2,9 Fluorouracyl: 20,3	2 233,50 zł	1,16%
Docetaksel 75 mg/m ² + cyklofosfamid 800 mg/m ²	Docetaksel: 129,9 Cyklofosfamid: 1386,0	Docetaksel: 1,4 Cyklofosfamid: 1,4	262,98 zł	1,02%
Średni koszt CTH / miesiąc			768,64 zł	100,0%
Średni koszt CTH / cykl			707,57 zł	

* Wyznaczono przy założeniu, że powierzchnia ciała pacjenta jest równa 1,73 m² zgodnie z założeniami modelu globalnego

2.9.2. Koszty podania

Koszty podania ALP oraz FLV przyjęto zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym w analizie ekonomicznej [11] – przyjęto, że podanie ALP nie generuje dodatkowych kosztów, zaś koszt podania FLV, który jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii, przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 171/2021/DGL – zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [48]. Przyjęto, że podanie FLV

rozliczane jest w ramach świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*.

Dla pozostałych substancji, które nie stanowią komparatorów w analizie ekonomicznej, przyjęto następujące założenia:

- inhibitory CDK 4/6 (PALB, RBC, ABEM), TMX oraz inhibitory aromatazy (LTR, ANS, EXE) podawane są w postaci tabletek, stąd założono, że ich podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem, a kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych wykonywanych w ramach monitorowania terapii;
- koszt podania schematów leczenia stosowanych w ramach CTH określono, analogicznie jak koszt podania FLV, na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*.

Zestawienie kosztów jednostkowych związanych z podaniem poszczególnych leków uwzględnionych analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty NFZ związane z podaniem leków uwzględnione w obliczeniach

Interwencja	Koszt / podanie	Uwagi
FLV, CTH	390,00 zł	Jednostkowy koszt podania leku z katalogu chemioterapii rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej ^{a)}
ALP, CDK 4/6, TMX, IA	0,00 zł	Brak dodatkowych kosztów związanych z podaniem leków w postaci tabletek, wydawane są pacjentom w trakcie wizyt monitorujących

a) w pierwszym cyklu FLV podawany jest 2 razy

Po uwzględnieniu schematu dawkowania FLV (docelowo raz na miesiąc) oraz że w obliczeniach BIA przyjęto 28-dniowy cykl koszt podania leku na cykl wynosi 359,01 zł (w pierwszym cyklu naliczany podwójnie ze względu na dodatkową dawkę).

Koszt podania dla poszczególnych schematów stosowanych w ramach CTH jest różny, w zależności od schematu dawkowania leków w danym schemacie. Uwzględniając schematy dawkowania poszczególnych schematów CTH oraz ich udziały, średni koszt związany z podaniem CTH wynosi 898,55 zł w ciągu 28-dniowego cyklu. Szczegółowe obliczenia są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Koszty'.

2.9.3. Koszty monitorowania terapii

Koszt monitorowania terapii ALP w programie lekowym określono, zgodnie z oszacowaniem przyjętym w analizie ekonomicznej [11], na podstawie Zarządzenia Nr 167/2021/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [49]. Koszt monitorowania określono w oparciu o obowiązującą wycenę

procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu*.

Za analizą ekonomiczną, w niniejszej analizie założono, że monitorowanie leczenia FLV odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie Zarządzenia Nr 171/2021/DGL Prezesa NFZ - tekst ujednoczony [48]).

Dla pozostałych substancji, które nie stanowią komparatorów w analizie ekonomicznej przyjęto następujące założenia:

- w przypadku inhibitorów CDK 4/6 (PALB, RBC, ABEM) koszt monitorowania określono w oparciu o obowiązującą wycenę procedury *Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu*;
- koszty monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH określono, analogicznie jak koszt monitorowania FLV, na podstawie świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*;
- koszty monitorowania podczas hormonoterapii IA lub TMX wyznaczono uwzględniając metodykę wykorzystaną w ramach analizy dla ewerolimusu ocenianej przez AOTMiT [12]. W tym celu wykorzystano zasady monitorowania wskazane w wytycznych NCCN (wersja zaktualizowana z 2021 roku [50] (Tabela 60).

Tabela 60.
Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią

Zasady monitorowania raka przerzutowego	Opis częstości badań
Ocena objawów i stanu sprawności	co 1-3 miesiące
Badanie lekarskie	co 1-3 miesiące
Badanie masy ciała	co 1-3 miesiące
Badanie czynności wątroby	co 1-3 miesiące
Morfologia krwi	co 1-3 miesiące
Tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy (z kontrastem)	co 2-6 miesiąc
Scyntygrafia kości	co 4-6 miesiąc
Pozytonowa tomografia emisyjna	opcjonalnie
Marker nowotworowy	opcjonalnie

Dla scyntygrafii kości przyjęto wycenę świadczenia *Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)*, dla tomografii komputerowej wycenę świadczenia *TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym*, natomiast dla pozostałych badań przyjęto, iż będą one rozliczane zgodnie z wyceną punktową świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* [51, 52]. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszty monitorowania – hormonoterapia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [*]	Koszt świadczenia	Częstość w miesiącu	Koszt miesięczny
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	1,07 zł	413,22 zł	0,20	82,64 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,08 zł	80,64 zł	0,50	40,32 zł
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481	0,98 zł	471,98 zł	0,25	117,99 zł
Koszt monitorowania hormonoterapii / miesiąc						240,96 zł
Koszt monitorowania hormonoterapii / cykl						221,81 zł

* Wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2021 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie badań medycyny nuklearnej (kod produktu: 02.0000.073.02), w zakresie hematologii (kod produktu: 02.1240.001.02) oraz w zakresie badania tomografii komputerowej (kod produktu: 02.7220 072.02)

Podsumowanie kosztów monitorowania terapii dla interwencji uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszty NFZ związane z monitorowaniem terapii uwzględnione w obliczeniach

Interwencja	Koszt / miesiąc	Koszt / cykl [*]	Uwagi
ALP, CDK 4/6	268,17 zł	246,86 zł	Koszt rozliczany w ramach świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu</i>
FLV, CTH	135,20 zł	124,46 zł	Koszt rozliczany w ramach świadczenia <i>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</i>
IA, TMX	240,96 zł	221,81 zł	Koszt wyznaczony w oparciu o zasady określone przez wytyczne NCCN 2021

* Wyznaczony przy założeniu że rok ma 365 dni

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta, który nie uzyskał progresji oraz który nie otrzymuje leczenia. Założono że jest on równy kosztowi wizyty u specjalisty. Przyjęto, że wizyta u specjalisty będzie odbywała się średnio co miesiąc w ramach świadczenia: *Świadczenie w zakresie onkologii* (na podstawie Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [53]). W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [*]	Koszt świadczenia	Koszt / miesiąc	Koszt / cykl
02.1240.001.02	Świadczenie w zakresie onkologii	44	1,08 zł	47,31 zł	47,31 zł	43,55 zł

* Wycena punktu obliczona na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2021 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie onkologii (kod produktu: 02.1240.001.02)

2.9.4. Koszty kolejnych linii po progresji choroby

Interwencje stosowane po wystąpieniu progresji choroby omówiono w rozdz. 2.7. W obliczeniach założono, że pacjenci z populacji docelowej po progresji stosują terapie kolejnych linii do końca życia. W obliczeniach do określenia średnich kosztów terapii kolejnych linii na cykl modelu uwzględniono rozpowszechnienie terapii w jednej kolejnej linii terapii po niepowodzeniu interwencji stosowanej w danej linii. Nie określono rozpowszechnienia dalszych linii terapii ze względu na mnogość możliwych opcji terapeutycznych oraz ich zbieżność z opcjami uwzględnionymi w obliczeniach. Na koszty leczenia kolejnej linii składają się koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii.

Na podstawie dawkowania (rozdz. 2.8.3.2) oraz kosztów jednostkowych (rozdz. 2.9.1.2) obliczono miesięczne koszty leków dla poszczególnych schematów leczenia. W kolejnym kroku do miesięcznych kosztów leków doliczono miesięczny koszt podania zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdz. 2.9.2.

Tabela 64.
Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby

Schemat leczenia	Koszt leków		Koszt podania	Koszt miesięczny	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
CDK 4/6					
PALB					
RBC					
ABEMA					
Hormonoterapia					
Fulwestrant*	731,95 zł	731,95 zł	430,24 zł	1 162,18 zł	1 162,18 zł
Tamoksyfen	14,09 zł	14,63 zł	0,00 zł	14,09 zł	14,63 zł
Letrozol	56,09 zł	59,95 zł	0,00 zł	56,09 zł	59,93 zł
Eksemestan	56,21 zł	76,01 zł	0,00 zł	56,21 zł	76,06 zł
Anastrozol	56,10 zł	65,84 zł	0,00 zł	56,10 zł	65,83 zł
Chemioterapia					
Dokсорubicyna	335,94 zł	335,94 zł	1 694,64 zł	2 030,58 zł	2 030,58 zł
Paklitaksel	221,06 zł	221,06 zł	1 694,64 zł	1 915,70 zł	1 915,70 zł
Docetaksel	196,19 zł	196,19 zł	564,88 zł	761,07 zł	761,07 zł
Kapecytabina	447,81 zł	447,81 zł	0,00 zł	447,81 zł	447,81 zł
Winorelbina (p.o.)*	3 782,64 zł	3 782,64 zł	0,00 zł	3 782,64 zł	3 782,64 zł
Cisplatyna	48,52 zł	48,52 zł	564,88 zł	613,41 zł	613,41 zł
Gemcytabina	299,08 zł	299,08 zł	1 129,76 zł	1 428,84 zł	1 428,84 zł
Winorelbina 25 mg / m ² + fluorouracyl 500 mg / m ²	295,31 zł	295,31 zł	1 129,76 zł	1 425,07 zł	1 425,07 zł
Winorelbina (p.o.) 60 mg / m ² + kapecytabina 1650 mg / m ²	2 233,50 zł	2 233,50 zł	0,00 zł	2 233,50 zł	2 233,50 zł

Schemat leczenia	Koszt leków		Koszt podania	Koszt miesięczny	
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosfamid 800 mg / m²	262,98 zł	262,98 zł	564,88 zł	827,86 zł	827,86 zł

* Średni koszt miesięczny uwzględniający różnice w dawkowaniu między pierwszym i kolejnymi miesiącami oraz ca kowity czas trwania leczenia (Tabela 65)

Czas trwania terapii z zastosowaniem FLV wyznaczono zgodnie z modelowaniem leczenia przeprowadzonym w modelu ekonomicznym. Dla terapii z zastosowaniem CDK 4/6 w skojarzeniu z FLV lub IA czas trwania terapii określono na podstawie modelu globalnego [13]. Czasy trwania interwencji stosowanych w ramach hormonoterapii IA i TMX oraz chemioterapii określono na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AE EWE [12]. Podsumowanie założeń dotyczących czasu trwania leczenia z zastosowaniem interwencji uwzględnionych w analizie przedstawia tabela poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Czasy trwania leczenia z zastosowaniem schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie

Interwencja	Czas trwania leczenia [miesiące]	Źródło danych
Inhibitory CDK 4/6		
PALB / RBC / ABEMA + FLV	■	■
PALB / RBC / ABEMA + IA	■	■
Hormonoterapia		
Fulwestrant	■	Model ekonomiczny
Tamoksyfen	4,5	AE EWE [12]
Eksemestan	5,2	
Anastrozol	5,2	Założenie: jak eksemestan
Letrozol	5,2	
Chemioterapia		
Doksorubicyna	5,5	AE EWE [12]
Paklitaksel	5,5	
Docetaksel	6,0	
Kapecytabina	6,3	
Winorelbina (postać doustna)	7,2	
Pochodne platyny	5,8	
Gemcytabina	4,5	
Winorelbina 25 mg/m² + fluorouracyl 500 mg/m²	4,9	
Winorelbina 60 mg/m² (doustna)+ kapecytabina 1650 mg/m²	5,4	
Docetaksel 75 mg/m²+ cyklofosfamid 800 mg/m²	6,0	

Średni koszt IA stosowanych w kolejnych liniach po progresji choroby wyznaczono kompilując ze sobą rozpowszechnienie poszczególnych schematów (Tabela 54), ich miesięczne koszty (Tabela 64) oraz czas trwania terapii z ich zastosowaniem (Tabela 65). Finalnie koszt IA stosowanych po progresji określono na 292,46 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 323,11 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 66.
Średni koszt IA

Interwencja	Udział	Czas trwania leczenia [miesiące]	Perspektywa	
			NFZ	NFZ + pacjent
Eksemestan	3,22%	5,2	293,05 zł	396,56 zł
Anastrozol	25,05%	5,2	292,49 zł	343,24 zł
Letrozol	70,94%	5,2	292,42 zł	312,45 zł
Średnia ważona		5,2	292,46 zł	323,11 zł

Średni koszt CDK 4/6 + FLV/IA stosowanych w kolejnych liniach po progresji choroby wyznaczono kompilując ze sobą rozpowszechnienie poszczególnych schematów (Tabela 13), ich miesięczne koszty (Tabela 64). Wyznaczony w ten sposób średni koszt inhibitorów CDK4/6 wynosi [REDACTED] dla skojarzenia z FLV oraz [REDACTED] dla skojarzenia z IA ([REDACTED], [REDACTED]).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Finalnie średnie koszty CDK 4/6 + FLV stosowanych po progresji określono na ██████████, a średnie koszty CDK 4/6 + IA na ██████████ w zależności od perspektywy (Tabela 69, Tabela 70).

Tabela 69.
Średni koszt CDK 4/6 + FLV

Interwencja	Koszt miesięczny*		Czas trwania leczenia (miesiące)	Perspektywa	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
CDK 4/6	████████	████████	██	████████	████████
FLV	1 162,18 zł	1 162,18 zł	██	████████	████████
Razem				████████	████████

* Koszt całkowity obejmujący koszt leków oraz koszty ich podania

Tabela 70.
Średni koszt CDK 4/6 + IA

Interwencja	Koszt miesięczny*		Czas trwania leczenia (miesiące)	Perspektywa	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
CDK 4/6	████████	████████	██	████████	████████
IA	51,64 zł	57,05 zł	5,2	████████	████████
Razem				████████	████████

* Koszt całkowity obejmujący koszt leków oraz koszty ich podania

Średni koszt CTH stosowanej w kolejnych liniach po progresji choroby wyznaczono kompilując ze sobą rozpowszechnienie poszczególnych schematów (Tabela 35), ich miesięczne koszty (Tabela 64) oraz czas trwania terapii z ich zastosowaniem (Tabela 65). Finalnie koszt CTH stosowanej po progresji określono na 10 383,26 zł niezależnie od przyjętej perspektywy (Tabela 71).

Tabela 71.
Średni koszt CTH

Interwencja	Udział	Czas trwania leczenia (miesiąc)	Perspektywa	
			NFZ	NFZ + pacjent
Doxorubicinum	17,74%	5,5	2 030,58 zł	2 030,58 zł
Paclitaxelum	33,33%	5,5	1 915,70 zł	1 915,70 zł
Docetaxelum	0,79%	6,0	761,07 zł	761,07 zł
Capecytabinum	23,65%	6,3	447,81 zł	447,81 zł
Vinorelbium p.o.	12,55%	7,2	3 782,64 zł	3 782,64 zł
Cisplatinum	1,76%	5,8	613,41 zł	613,41 zł
Gemcitabinum	6,85%	4,5	1 428,84 zł	1 428,84 zł
Winorelbina 25 mg / m2 + fluorouracyl 500 mg / m2	1,16%	4,9	1 425,07 zł	1 425,07 zł
Winorelbina (doustna) 60 mg / m2 + kapecytabina 1650 mg / m2	1,16%	5,4	2 233,50 zł	2 233,50 zł

Interwencja	Udział	Czas trwania leczenia (miesiąc)	Perspektywa	
			NFZ	NFZ + pacjent
Docetaksel 75 mg / m² + cyklofosamid 800 mg / m²	1,02%	6,0	827,86 zł	827,86 zł
Średnia ważona		5,8	10 383,26 zł	10 383,26 zł

Dodatkowo w analizie uwzględniono miesięczny koszt monitorowania pacjentek otrzymujących kolejne linie leczenia po progresji. Koszty monitorowania terapii określono zgodnie z metodyką przyjętą w rozdz. 2.9.3. Podsumowanie kosztów poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby zestawiono poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszty terapii stosowanych po progresji choroby

Schemat	Koszt leczenia*		Czas trwania terapii [miesiące]	Miesięczny koszt monitorowania terapii
	NFZ	NFZ + pacjent		
PALB/RBC/ABEMA + FLV				268,17
PALB/RBC/ABEMA + IA				268,17
FLV				135,20
IA	292,46 zł	323,11 zł	5,2	240,96
TMX	63,85 zł	66,26 zł	4,5	240,96
CTH	10 383,26 zł	10 383,26 zł	5,8	135,20

* Obejmuje koszty leków i ich podania

Miesięczne koszty po progresji choroby wyznaczono łącząc rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określone na podstawie badania ankietowego (rozdz. 2.7) z danymi zestawionymi w tabeli powyżej (Tabela 72).

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted table content]

Finalne koszty wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabelach poniżej ([Redacted], [Redacted]).

[Redacted table content]

[Redacted table content]

Z uwagi na niepewność obliczeń związaną z rozpowszechnieniem terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie – przyjęto dwukrotnie mniejszy oraz dwukrotnie większy koszt leczenia kolejnej linii (wariant K).

2.9.5. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [11]. Szczegółowy opis oszacowania kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W analizie przyjęto, że rok ma 13 28-dniowych cykli. W tabeli poniżej zestawione zostały koszty wykorzystane w obliczeniach (Tabela 86).

Tabela 86.
Pozostałe koszty NFZ uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt	Uwagi
Koszt badania mutacji genu PIK3CA*		
Wszystkie analizowane schematy	450,00 zł	Koszt określony na podstawie cenników prywatnych laboratoriów diagnostycznych
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**		
ALP + FLV, FLV	Biegunka 3 292,22 zł	Koszt leczenia biegunki z publikacji Ługowska 2012 [54] skorygowany o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczącego zdrowia za lata 2013–2020
	Hiperglikemia 3 369,11 zł	Koszt określony na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K37 – <i>Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi</i>
	Wysypka 41,09 zł	Koszt świadczenia W11 – <i>Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i>
Koszt opieki terminalnej		
Wszystkie analizowane schematy	2 995,77 zł	Jednorazowy koszt wyznaczony przy założeniu pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym w ostatnich 2 tygodniach życia

* Koszt naliczony wyłącznie w scenariuszu nowym

** Koszty jednorazowe naliczane pacjentom rozpoczynającym leczenie

W analizie założono, że badanie mutacji genu PIK3CA finansowane będzie przez płatnika publicznego. Z uwagi na niepewność tego założenia, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego założenia na wyniki analizy przyjmując w analizie zerowy koszt tego badania (wariant J).

2.10. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant A: zachorowalność na raka piersi na raka piersi (ICD-10: C.50) i zaawansowanie choroby w momencie diagnozy,
 - wariant B: progresja choroby do postaci zaawansowanej z niższych stadiów,
 - wariant C: zmiana wartości parametrów epidemiologicznych: status pomenopauzalny u kobiet, odsetek ER+, odsetek HER2-,
 - wariant D zmiana wartości parametrów dla odsetków pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia,
 - wariant E: częstość testowania mutacji PIK3CA w populacji docelowej,
- pozostałe parametry:
 - wariant F: udział leków na podstawie danych z ankiet
 - wariant G: rozpowszechnienie ALP + FLV w scenariuszu nowym,
 - wariant H: efektywności interwencji (minimalny i maksymalny wariant oszacowań analizy ekonomicznej w zakresie rozkładów wykorzystanych do ekstrapolacji OS i PFS),
 - wariant I: czas trwania leczenia (minimalny i maksymalny wariant oszacowań analizy ekonomicznej w zakresie rozkładów wykorzystanych do ekstrapolacji TTD),
 - wariant J: koszt badania mutacji genu PIK3CA,
 - wariant K: koszt leczenia po progresji.

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

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

Ze względu na niewielkie różnice w wynikach z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, w opracowaniu przedstawiono wyniki z łącznej perspektywy NFZ + pacjent w wariantach podstawowych analizy. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w tym zakresie dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

3. Wyniki analizy

Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.3), w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej, ze względu na niewielkie koszty po stronie pacjenta, które nie wpływają istotnie na oszacowane łączne wydatki są przedstawione w Aneks B.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

[REDACTED]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Piqray® podawany jest w formie doustnej. Jego podanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) i nie generuje dodatkowych kosztów (lek będzie stosowany przez pacjenta samodzielnie).

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

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Piqray® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Piqray® w populacji kobiet po menopauzie i mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA.

Tabela 96.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Piqray® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie alpelisybu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce nie ma finansowanych żadnych opcji leczenia dedykowanych bezpośrednio dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na poszerzenie spektrum terapeutycznego wprowadzenie produktu może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alpelisybu (produkt lekowy Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu kobiet w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Metodyka

W analizie przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej alpelisyb (ALP) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.9, w terapii skojarzonej z fulwestranem (FLV). W obliczeniach uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2022 roku.

Populację docelową analizy stanowią kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA. Szczegółowe kryteria włączenia do populacji docelowej są definiowane poprzez zapisy uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie polskich danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności na raka piersi (Krajowy Rejestr Nowotworów, Mapy potrzeb zdrowotnych), badań określających przebieg choroby oraz charakterystykę pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, wyników otrzymanego raportu COGNOSCO oraz wyników badań ankietowych przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych: jedno badanie w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy wpływu na budżet dla rybocyklibu (BIA Kisqali), oraz dwa przeprowadzone w ramach niniejszej analizy.

Na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy, określono aktualny sposób postępowania z chorymi z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- w Polsce (scenariusz istniejący) oraz wskazano przewidywane rozpowszechnienie schematu ALP + FLV w przypadku rozpoczęcia jego refundacji oraz zmiany udziałów dla pozostałych schematów (scenariusz nowy). Dodatkowo, na potrzeby określenia udziałów schematów stosowanych w ramach chemioterapii, wykorzystano dane z przeprowadzonej wcześniej analizy ekonomicznej dla ewerolimusu (AE ewerolimus).

Na potrzeby analizy określono schematy dawkowanie poszczególnych leków. Określono także, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej, globalnego modelu ekonomicznego lub przyjętych założeń, wartości parametrów dotyczących skuteczności (przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, czas do przerwania leczenia) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane) poszczególnych schematów leczenia.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii oraz stanu zdrowia pacjentów, koszt badania mutacji PIK3CA, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszt opieki terminalnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania większości dostępnych dla chorych leków (program lekowy lub chemioterapia) a także przejęte założenia w zakresie finansowania rozliczanych procedur nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. W niniejszej analizie współpłacenie pacjentów dotyczy wyłącznie stosowanych przez część pacjentów leków z grupy inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu, które są refundowane w ramach wykazu otwartego. Poziom współpłacenia przez pacjentów za te leki jest niewielki.

[Redacted text block]

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejący, nowy) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. Wnioski

[Redacted content]

7. Ograniczenia

- Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie wskazanie liczebności populacji docelowej. Odpowiednie oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł: krajowych danych epidemiologicznych (KRN, MPZ), danych z dwóch badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy oraz badania ankietowego przeprowadzonego w ramach BIA Kisqali, polskich badań epidemiologicznych i dotyczących przebiegu choroby, badania ankietowego raportu COGNOSCO oraz publikacji zagranicznych. Przekłada się to na niepewność końcowych oszacowań.
- Aktualną praktykę kliniczną, przewidywane rozpowszechnienie ALP + FLV oraz zmiany w praktyce klinicznej w przypadku dostępności ALP w populacji docelowej określono w oparciu o wyniki dwóch badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. W badaniach ankietowych pytano o pacjentów w stanie sprawności wynoszącym 0-1 wg ECOG/WHO. Finalnie do populacji docelowej kwalifikują się chorzy w stanie sprawności 0-2.
- W analizie założono, że alpelisyb + fulwestrant będzie stosowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi w I, II lub III linii leczenia, co w świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego jest założeniem / podejściem o charakterze konserwatywnym. Z tego powodu oszacowane wydatki płatnika publicznego mają charakter maksymalny.
- Nie odnaleziono alternatywnych danych (np. badania, rejestry) pozwalających na walidację odpowiedzi w ramach przeprowadzonych badań ankietowych.
- Udział schematów stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla ewerolimusu z roku 2016. Od tego czasu praktyka kliniczna w tym zakresie mogła ulec zmianie.
- W skład CTH, będącej alternatywną technologią stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzi te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby; w świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- Dane dotyczące skuteczności ALP + FLV oraz monoterapii FLV przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej, bazującej na otrzymanym od Zamawiającego globalnym modelu obliczeniowym dostosowanym do warunków polskich. Dane dotyczące skuteczności pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie określono na podstawie danych wejściowych modelu globalnego (dla CDK 4/6 + FLV oraz CTH) lub na podstawie arbitralnych założeń (CDK 4/6 + IA, IA, TMX). Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej oraz oryginalnego modelu przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet. Ponadto na

niepewność wyników wpływa arbitralność założeń w zakresie danych dla schematów nieuwzględnionych w modelu globalnym.

- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych tylko dla schematów ALP + FLV oraz monoterapii FLV. Ze względu na brak danych z przeprowadzonych analiz klinicznej i ekonomicznej nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych dla pozostałych schematów leczenia.
- Realne ceny jednostkowe leków (komparatorów) określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków, danych z komunikatu DGL NFZ lub przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych. W praktyce rynkowej mogą istnieć czynniki obniżające realne ceny leków, które nie są widoczne w cenach jednostkowych obliczonych na podstawie wymienionych źródeł danych, np. mechanizmy podziału ryzyka zawarte między producentami leków a Ministrem Zdrowia.
- W analizie przyjęto, że wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej, oprócz współpłacenia za leki z grupy IA i TMX, są ponoszone przez płatnika publicznego. W rzeczywistości z różnych przyczyn może dochodzić do szerszego współpłacenia przez pacjentów niż przyjęto w analizie.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie zmiany w przewidywanych wydatkach płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów), w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla alpelisybu, stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z mutacją PIK3CA. Szczegółowa definicja populacji docelowej jest określona poprzez zapisy uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej obliczono na podstawie komplikacji danych z kilku źródeł danych. Pomimo że kompilacja danych z różnych źródeł przekłada się na niepewność oszacowań, to warto zaznaczyć, że niemal wszystkie obliczenia (poza odsetkiem HR+/HER2- u mężczyzn, który nie ma dużego znaczenia na końcową liczebność populacji docelowej) opierają się na polskich źródłach danych epidemiologicznych, polskich badaniach dotyczących przebiegu choroby lub opiniach polskich ekspertów, co stanowi mocną stronę oszacowań.

W oszacowaniach populacyjnych niniejsza analiza częściowo opiera się na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby analizy BIA Kisqali [8]. Porównując wspólne kroki oszacowań populacyjnych między niniejszą analizą a cytowaną BIA Kisqali (zachorowalność na raka piersi, zaawansowanie choroby w momencie diagnozy) można zauważyć że autorzy niniejszej analizy dokonali kilku modyfikacji. Przeprowadzone zmiany, porównując oszacowania podstawowe między analizami, prowadzą do wzrostu liczby nowych chorych którzy w ciągu roku są diagnozowani z zaawansowanym rakiem piersi w obliczeniach niniejszej analizy w porównaniu z analizą BIA Kisqali.

Opisane powyżej zmiany względem wcześniejszej analizy dla rozważanego problemu zdrowotnego, jak i przyjęte w niniejszej analizie założenie o uwzględnieniu jako pacjentów z populacji docelowej również chorych, którzy będą rozpoczynać III linię leczenia zaawansowanego raka piersi, maksymalizują liczebność populacji docelowej niniejszej analizy. Raz jeszcze warto zaznaczyć, że zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego terapia ALP + FLV jest przewidziana do stosowania w I lub II linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Zastosowane podejście nie tylko zawyża potencjalną liczbę chorych, którzy mogliby rozpocząć leczenie z wykorzystaniem ALP, ale ze względu na wnioskowaną cenę leku może zawyżać oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego, co warto wziąć pod uwagę przy analizowaniu końcowych wyników analizy. ██████████
██████████
██████████

Oszacowana liczebność populacji docelowej w scenariuszu nowym jest nieznacznie niższa niż w scenariuszu istniejącym. Wynika to stąd, że w przypadku braku dostępności terapii ALP + FLV pacjent może pozostać „potencjalnym” pacjentem dla tej opcji terapeutycznej w więcej niż jednej linii leczenia. Tymczasem w scenariuszu nowym część pacjentów, gdy otrzyma takie leczenie w I lub II linii

leczenia, zmniejsza potencjał do zastosowania ALP + FLV odpowiednio w linii II i III, gdyż nie jest możliwa reterapia tym samym schematem.

W ostatnim czasie nastąpiły liczne zmiany w programie lekowym B.9 Leczenie raka piersi. Przede wszystkim systematycznie poszerzana jest możliwość stosowania hormonoterapii z wykorzystaniem inhibitorów CDK 4/6. Należy podkreślić, że zachodzące zmiany są zgodne z najnowszymi zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej. Niemniej jednak, ze względu na brak dostępnych rzeczywistych danych dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, konieczne było jej określenie na podstawie opinii ekspertów. Alternatywą dla danych eksperckich jest otrzymany od Zamawiającego raport COGNOSCO, jednakże nie dostarcza on pełnych danych dotyczących sposobu postępowania z chorymi, skupia się przede wszystkim na określeniu terapii pierwszoliniowych. [REDACTED]

[REDACTED] W niniejszej analizie przyjęto, że leczenie takie otrzymają wszyscy chorzy, co również jest podejściem konserwatywnym.

Na potrzeby analizy konieczne było określenie parametrów dotyczących skuteczności wszystkich stosowanych schematów leczenia. O ile dla części schematów możliwe było wykorzystanie danych zaimplementowanych w globalnym modelu wykorzystanym w obliczeniach analizy ekonomicznej (ALP + FLV, FLV, CDK 4/6 + FLV, CTH), o tyle dla pozostałych (CDK 4/6 + IA, IA, TMX) przyjęto założenia o charakterze arbitralnym, zrównując skuteczność schematów CDK 4/6 + FLV ze skutecznością CDK 4/6 + IA oraz zrównując skuteczność FLV ze skutecznością IA oraz TMX. W ramach analizy nie przeprowadzono szczegółowej analizy danych w tym zakresie i nie odnaleziono źródeł danych (badania, przeglądy), które pozwoliłaby na przyjęcie innych założeń.

[REDACTED]

9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Alpelisyb (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA. HTA Consulting (2021).
2. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50). Projekt programu lekowego (uzgodniony).
3. ██████████ (2021) Badanie ankietowe dotyczące sposobu leczenia pacjentów z rakiem piersi HR+, HER2- w stadium zaawansowanym. HTA Consulting.
4. ██████████ (2021) Badanie ankietowe dotyczące sposobu leczenia pacjentek z rakiem piersi ER+ i/lub PR+, HER2- w stadium zaawansowanym (uzupełnienie). HTA Consulting.
5. Charakterystyka produktu leczniczego - Piqray (alpelisyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf (21.1.2021).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (22.10.2021).
8. ██████████ (2019) Analiza wpływu na budżet. Rybocyklub w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. HTA Consulting.
9. (2020) OncoZoom. Hormonozależny, HER2 (-) rak piersi. Edycja 2020. COGNOSCO Market Research.
10. ██████████ Analiza kliniczna. Alpelisyb (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA. HTA Consulting (2021).
11. ██████████ Analiza ekonomiczna. Alpelisyb (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w terapii miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi HR+ HER2- z obecnością mutacji PIK3CA. HTA Consulting (2021).
12. (2016) Analiza ekonomiczna. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o.o.
13. (2020) Cost-Effectiveness of Alpelisib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women with PIK3CA Mutant, HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Which Progressed After Prior Treatment with an Aromatase Inhibitor. Policy Analysis Inc. (PAI).
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (21.4.2021).
15. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
16. Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(4):284–289.
17. Giordano SH. (2018) Breast Cancer in Men. *N Engl J Med* 378(24):2311–2320.
18. Kisqali - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf (21.4.2021).

19. Ibrance (palbocyklib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_pl.pdf (21.4.2021).
20. Verzenio - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_pl.pdf (21.4.2021).
21. Faslodex 250 mg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx_138033_pl.pdf (21.4.2021).
22. Tamoxifen Sandoz - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf (21.4.2021).
23. Symex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Symex_25mg_tabl.pdf (21.4.2021).
24. Anastrozol Teva - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf (21.4.2021).
25. Letrozole Bluefish - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf> (21.4.2021).
26. Docetaxel Accord - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.4.2021).
27. Xeloda - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf (21.4.2021).
28. Navelbine - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://file.esculap.com/pl/20080613_avelbine_kaps_chpl.pdf (21.4.2021).
29. Gemcit - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf (21.4.2021).
30. All-Oral Vinorelbine/Capecitabine Regimen Is Active and Safe in Metastatic Breast Cancer | Cancer Network. Dostęp: <https://www.cancernetwork.com/view/all-oral-vinorelbinecapecitabine-regimen-active-and-safe-metastatic-breast-cancer> (21.4.2021).
31. (2021) Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8062.html> (29.9.2021).
32. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (19.4.2021).
33. Postępowanie ID 406720. ZP-20-138UN DOSTAWA LEKÓW 45. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/406720> (26.4.2021).
34. Postępowanie ID 406717. ZP-20-137UN DOSTAWA LEKÓW 44. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/406717> (26.4.2021).
35. Postępowanie ID 369885. WSzSL/FZ-40/20 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY STERYLNYCH WYROBÓW MEDYCZNYCH ORAZ PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/369885> (22.4.2021).
36. Postępowanie ID 374951. WSZ-EP-39/2020 PN powyżej 214 000 euro na dostawę leków biorących udział w programach lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/374951> (22.4.2021).
37. Postępowanie ID 351452. Zp/30/PN-29/20 „Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka”. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351452> (22.4.2021).
38. Postępowanie ID 351343. W.Sz.Z: TZ-280-70/20 (W.Sz.Z: TZ-280-70/20) Dostawa leków do realizacji programów lekowych – 3 zadania. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351343> (22.4.2021).
39. Postępowanie ID 335551. Szp/FZ-14/2020 DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W CHEMIOTERAPII. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/335551> (22.4.2021).
40. Postępowanie ID 330795. WSzSL/FZ-24/20 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH UŻYWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/330795> (22.4.2021).
41. Postępowanie ID 312613. EZP/20/20 Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> (22.4.2021).
42. Postępowanie ID 316331. 2020/S 035-082382 Sukcesywna dostawa leków z pełnymi wskazaniami, całkowicie refundowanych przez NFZ, testów paskowych do glukometrów, spirytusu medycznego, immunoglobulin dla Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza SPZ. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/316331> (22.4.2021).

43. Postępowanie ID 393620. EZP/154/20 Zakup (Dostawa) produktu leczniczego ABEMACICLIBUM - 1 pakiet. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/393620> (22.4.2021).
44. Postępowanie ID 390623. WSZSL/FZ-61/20 WSZSL/FZ-61/20 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH: ABEMACICLIB ORAZ PONATINIB STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/390623> (22.4.2021).
45. Postępowanie ID 386941. DZP.271.43.2020 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych oraz toksyny botulinowej dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/386941> (26.4.2021).
46. Postępowanie ID 381241. WSZ-EP-44/2020 PN powyżej 214 000 euro na dostawę leku Abemaciclibum w ramach programu lekowego B9, leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10) dla potrzeb Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. dr. Romana Ostrzyckiego w Konini. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/381241> (22.4.2021).
47. Postępowanie ID 379870. EZP/130/20 Zakup (dostawa) produktu leczniczego ABEMACICLIBUM - 1 pakiet. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/379870> (21.4.2021).
48. Zarządzenie Nr 171/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1712021dgl,7428.html> (20.10.2021).
49. Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672021dgl,7424.html> (20.10.2021).
50. (2021) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
51. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ - tekst ujednolicony. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1822019dsoz,7104.html> (4.11.2020).
52. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (19.7.2021).
53. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ - w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (12.3.2021).
54. Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
55. Ministerstwo Zdrowia. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski.
56. (2018) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (dla województwa dolnośląskiego). Dostęp: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018>.
57. Więckowska B. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych* Tom I: Onkologia. 2015.
58. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor.
59. Didkowska J, Wojciechowska U. (2013) Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory Journal of Oncology* 63(2):111–118.
60. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A, Pfeiffer RM, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2010) Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer* 103(7):1097–1102.
61. Faupel-Badger JM, Duggan MA, Sherman ME, Garcia-Closas M, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2014) Prolactin receptor expression and breast cancer: relationships with tumor characteristics among pre and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Horm Cancer* 5(1):42–50.
62. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, Tang DH, Davis LE. (2020) A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Breast Cancer* 2020:1–16.

10. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2021 roku	13
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku	13
Tabela 3.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
Tabela 4.	Liczba nowych pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz potwierdzoną mutacją PIK3CA, którzy zostaną zdiagnozowani w stadium zaawansowania w latach 2022-2023	23
Tabela 5.	Liczba pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz potwierdzoną mutacją PIK3CA żyjących w roku 2022, którzy zostali zdiagnozowani w stadium zaawansowania w latach wcześniejszych	24
Tabela 6.	Stosowanie kolejnych linii leczenia u pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo-)adj. monoIA - wyniki badania ankietowego	25
Tabela 7.	Stosowanie kolejnych linii leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adj. monoIA - wyniki badania ankietowego	26
Tabela 8.	Liczebność populacji docelowej - pacjenci, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie (neo-)adj. mono IA - analiza podstawowa	27
Tabela 9.	Liczebność populacji docelowej - pacjenci, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia (neo-)adjuwantowego monohormonoterapią IA - analiza podstawowa	27
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej - analiza podstawowa - podsumowanie	28
Tabela 11.	Założenia przyjęte przy szacowaniu liczebności populacji docelowej	29
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej - analiza wrażliwości	30
Tabela 13.	Udział RBC, PALB i ABEM w schematach CKD 4/6 + FLV/IA	31
Tabela 14.	Rozpowszechnienie terapii w I linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA – scenariusz istniejący	31
Tabela 15.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA w zależności od I linii leczenia – scenariusz istniejący	32
Tabela 16.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA po CDK 4/6 + IA w I linii – scenariusz istniejący	33
Tabela 17.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym monoterapii IA lub tamoksyfenem i chemioterapii – scenariusz istniejący	34
Tabela 18.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w terapii CDK 4/6 + IA i chemioterapii – scenariusz istniejący	34
Tabela 19.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu monoIA lub CDK 4/6 + IA w I linii leczenia systemowego – scenariusz istniejący	35
Tabela 20.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym monoterapii IA i chemioterapii – scenariusz istniejący	36
Tabela 21.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym CDK 4/6 + IA i chemioterapii – scenariusz istniejący	37
Tabela 22.	Rozpowszechnienie terapii w I linii leczenia w populacji pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA – scenariusz nowy	38
Tabela 23.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA w zależności od I linii leczenia – scenariusz nowy	39

Tabela 24.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA po CDK 4/6 + IA I linii leczenia – scenariusz nowy	40
Tabela 25.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym monoterapii IA lub tamoksyfenem i chemioterapii– scenariusz nowy.....	40
Tabela 26.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym terapii CDK 4/6 + IA i chemioterapii – scenariusz nowy.....	41
Tabela 27.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu monoIA w I linii leczenia systemowego – scenariusz nowy.....	41
Tabela 28.	Rozpowszechnienie terapii w II linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu CDK 4/6 + IA w I linii leczenia systemowego – scenariusz nowy	42
Tabela 29.	Rozpowszechnienie terapii w III linii leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. oraz po niepowodzeniu dwóch linii leczenia systemowego, w tym monoterapii IA i chemioterapii – scenariusz nowy.....	43
Tabela 30.	Rozkład terapii stosowanej w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia	44
Tabela 31.	Schematy wielolekowe chemioterapii stosowane w II linii leczenia	44
Tabela 32.	Rozkład schematów stosowanych w II linii leczenia zaawansowanego raka piersi - chemioterapia.....	44
Tabela 33.	Odsetek pacjentek z chorobą wolną od progresji po 6 miesiącach stosowania leczenia – na podst. modelu ekonomicznego.....	45
Tabela 34.	Rozkład pacjentek z krótszą i dłuższą odpowiedzią na leczenie	45
Tabela 35.	Rozkład schematów stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi.....	45
Tabela 36.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii ALP + FLV - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapia IA	46
Tabela 37.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii ALP + FLV – pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.	47
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii CDK 4/6 + FLV - pacjenci bez względu na przebyte leczenie (neo-)adiuwantowe	48
Tabela 39.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii CDK 4/6 + IA - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapia IA	48
Tabela 40.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii CDK 4/6 + IA - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.	49
Tabela 41.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii FLV (monoterapia) - pacjenci bez względu na przebyte leczenie (neo-)adiuwantowe	49
Tabela 42.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii IA (monoterapia) - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapia IA	50
Tabela 43.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii IA (monoterapia) - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.....	50
Tabela 44.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii TMX (monoterapia) - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapia IA	51
Tabela 45.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii TMX (monoterapia) - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.....	51
Tabela 46.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii CTH - pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adiuwantowym w postaci monoterapia IA.....	52
Tabela 47.	Rozpowszechnienie terapii stosowanych po progresji terapii CTH – pacjenci po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.....	52
Tabela 48.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla ALP + FLV oraz FLV stosowanego w monoterapii.....	55
Tabela 49.	Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	56
Tabela 50.	Cena produktu Piqray®	58

Tabela 51.	Ceny inhibitorów CDK 4/6 na podst. wykazu leków refundowanych	59
Tabela 52.	Ceny substancji odnalezione w przetargach	59
Tabela 53.	Koszt terapii FLV / cykl	61
Tabela 54.	Koszt hormonoterapii IA / cykl	62
Tabela 55.	Koszt terapii TMX / cykl	63
Tabela 56.	Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach CTH na podst. komunikatu DGL [33]	63
Tabela 57.	Koszt cyklofosfamidu na podstawie obwieszczenia MZ	63
Tabela 58.	Koszt CTH / cykl	64
Tabela 59.	Koszty NFZ związane z podaniem leków uwzględnione w obliczeniach	65
Tabela 60.	Zalecenia monitorowania w zaawansowanym raku piersi w przypadku leczenia hormonoterapią	66
Tabela 61.	Koszty monitorowania – hormonoterapia	67
Tabela 62.	Koszty NFZ związane z monitorowaniem terapii uwzględnione w obliczeniach	67
Tabela 63.	Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia	67
Tabela 64.	Miesięczny koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby	68
Tabela 65.	Czasy trwania leczenia z zastosowaniem schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby uwzględnione w analizie	69
Tabela 66.	Średni koszt IA	70
Tabela 67.	Średni koszt CDK 4/6 stosowanych w skojarzeniu z FLV	70
Tabela 68.	Średni koszt CDK 4/6 stosowanych w skojarzeniu z IA	70
Tabela 69.	Średni koszt CDK 4/6 + FLV	71
Tabela 70.	Średni koszt CDK 4/6 + IA	71
Tabela 71.	Średni koszt CTH	71
Tabela 72.	Koszty terapii stosowanych po progresji choroby	72
Tabela 73.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia ALP + FLV u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 36)	72
Tabela 74.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia CDK 4/6 + FLV u pacjentów niezależnie od przebycia leczenia (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 48)	73
Tabela 75.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia CDK 4/6 + IA u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 39)	73
Tabela 76.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia FLV u pacjentów niezależnie od przebycia leczenia (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 41)	73
Tabela 77.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia monoIA u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 42)	73
Tabela 78.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia monoTMX u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 44)	74
Tabela 79.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia CTH u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 46)	74
Tabela 80.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia ALP + FLV u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 37)	74
Tabela 81.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia CDK 4/6 + IA u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. (rozpowszechnienie terapii na podst.)	74
Tabela 82.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia monoIA oraz monoTMX u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. (rozpowszechnienie terapii na podst.)	75
Tabela 83.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia CTH u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj. (rozpowszechnienie terapii na podst. Tabela 47)	75
Tabela 84.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoIA	75
Tabela 85.	Koszty terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia u pacjentów po przebytych leczeniu (neo-)adj. monoTMX lub w przypadku braku przebycia leczenia (neo-)adj.	75

Tabela 86.	Pozostałe koszty NFZ uwzględnione w analizie	76
Tabela 87.	Liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	78
Tabela 88.	Liczebność populacji docelowej w scenariuszu nowym	78
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 96.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Piqray® ze środków publicznych	83
Tabela 97.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet	101
Tabela 98.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	103
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 108.	Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce - dane KRN	114
Tabela 109.	Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce - dane MPZ	116
Tabela 110.	Liczba nowozdiagnozowanych chorych z rakiem piersi (ICD-10: C.50 i D.05) w latach 199-2023 na podstawie danych KRN i MPZ	117
Tabela 111.	Liczba nowozdiagnozowanych chorych z rakiem piersi (ICD-10: C.50) w latach 1999-2023 na podstawie danych KRN i MPZ	118
Tabela 112.	Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2000–2010 – Didkowska 2013	119
Tabela 113.	Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2010–2012 – Więckowska 2015	120
Tabela 114.	Rozkład pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby w momencie diagnozy – dane COGNOSCO	120
Tabela 115.	Odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania	122
Tabela 116.	Prawdopodobieństwo progresji do stadium <i>zaawansowanego</i> raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie	123
Tabela 117.	Prawdopodobieństwo progresji do stadium <i>zaawansowanego</i> raka piersi z niższych stadiów - COGNOSCO	123
Tabela 118.	Liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi (ICD-10: C.50) w latach 1999-2023 – analiza podstawowa	124
Tabela 119.	Liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi (ICD-10: C.50) w latach 1999-2023 – analiza wrażliwości	125
Tabela 120.	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wartości uwzględnione w analizie	126
Tabela 121.	Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2– - wyniki badania ankietowego w BIA Kisqali	127
Tabela 122.	Odsetek pacjentek przed menopauzą z HR+ i HER2– oraz u których dokonano resekcji jajników - wyniki badań ankietowych	127
Tabela 123.	Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2– – badania obserwacyjne	128
Tabela 124.	Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wg statusu menopauzalnego – dane z COGNOSCO	129

Tabela 125. Odsetek pacjentów z rakiem piersi HR+ i HER2- oraz wg statusu menopauzalnego – dane z COGNOSCO i obliczenia	129
Tabela 126. Odsetek pacjentów z populacji docelowej, u których występuje mutacja PIK3CA.....	130
Tabela 127. Odsetek chorych z zaawansowanym rakiem piersi z progresją do postaci zaawansowanej z niższych stadiów otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym.....	132
Tabela 128. Odsetek chorych z zaawansowanym rakiem piersi z progresją do postaci zaawansowanej z niższych stadiów otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym – dane z COGNOSCO	132
Tabela 129. Ceny preparatów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – wykaz otwarty (załącznik A do obwieszczenia)	133
Tabela 130. Średni koszt [zł] rozliczania substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – katalog chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) na podst. komunikatu DGL z dnia 29.09.2021	135

Spis schematów

Rysunek 1. Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów, którzy otrzymali leczenie (neo-)adjuwantowe IA.....	16
Rysunek 2. Miejsce terapii ALP + FLV w ścieżce leczenia pacjentów którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego IA	16
Rysunek 3. Schemat szacowania liczby nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi w danym roku	22
Rysunek 4. Schemat szacowania liczby chorych z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanych w latach wcześniejszych oraz którzy żyją w danym roku.....	22

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 97.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.6	str.14
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 21
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.5	str. 13
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;		
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)		
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)		
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)		
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)		
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Załączono
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 20
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5, Rozdz. 1.3.6	str. 21 str. 14
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.4	str. 14
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str. 93
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 93

Aneks A. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. W ramach niniejszego opracowania przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów dostępne są w pliku obliczeniowym analizy.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 98.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Zmieniający parametr	Wariant	Wartość w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2022	2023	
Zachorowalność na raka piersi i zaawansowanie choroby w momencie diagnozy	A0	Zachorowalność na podst. MPZ I KRN Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy: MPZ		
	A1	Zachorowalność o 10% wyższa		Rozdz. 2.5 Rozdz. C.2.1
	A2	Zachorowalność o 10% niższa		Rozdz. C.2.3
	A3	Zaawansowanie choroby w momencie diagnozy: COGNOSCO		
Progresja choroby do postaci zaawansowanej z niższych stadiów	B0	Na podstawie COGNOSCO		Rozdz. 2.5, Rozdz. C.2.4
	B1	Krzywe przeżycia na podst. Nowikiewicz 2015		
Parametry populacyjne HR+, HER2-, status pomenopauzalny u kobiet (odsetki, C1 i C2)	C0	COGNOSCO, średnie odsetki z badań ankietowych		
	C1	Średnie odsetki z badań ankietowych		Rozdz. 2.5 Rozdz. C.2
	C2	Maksymalne odsetki z badań ankietowych		
Leczenie (neo-) adjuwantowe (C3 i C4)	C3	Minimalny odsetek z badań ankietowych		
	C4	Maksymalny odsetek z badań ankietowych		
Odsetek pacjentów przechodzący do kolejnych linii leczenia	D0	Średnie odsetki z badania ankietowego		Rozdz. 2.5
	D1	Minimalne odsetki z badania ankietowego		
	D2	Maksymalne odsetki z badania ankietowego		
Częstość testowania mutacji PIK3CA	E0	[czarna klatka]		Rozdz. 2.5 Rozdz. C.2.7
	E1	[czarna klatka]		
Udział leków (CDK 4/6) na podstawie danych z ankiet	F0	Bezpośrednio na podstawie danych z ankiet (możliwe dwukrotne zastosowanie CDK 4/6 na ścieżce leczenia)		Rozdz. 2.6
	F1	Korekta odpowiedzi (możliwość zastosowania CDK 4/6 tylko jeden raz)		
Rozpowszechnienie ALP + FLV	G0	Średnie na podstawie badania ankietowego		Rozdz. 2.6.2.1
	G1	Wyznaczone przez odjęcie 10% do wartości przyjętych w analizie podstawowej		

Zmieniający parametr	Wariant	Wartość w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2022	2023	
	G2	Wyznaczone przez dodanie 10% do wartości przyjętych w analizie podstawowej		
Dane dotyczące efektywności (OS, PFS)	H0	<u>Ekstrapolacja krzywej:</u> PFS i OS jak w analizie podstawowej analizy ekonomicznej		
	H1	OS przy uwzględnieniu rozkładu Gomperta typu „restricted”		
	H2	PFS przy uwzględnieniu funkcji RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”		
Czas trwania leczenia (TTD)	I0	<u>Ekstrapolacja krzywej TTD dla:</u> ALP i FLV jak w analizie podstawowej analizy ekonomicznej		Rozdz. 2.8.1
	I1	FLV przy uwzględnieniu funkcji RCS z dwoma węzłami wykorzystującej rozkład lognormalny „unrestricted”		
	I2	ALP przy uwzględnieniu funkcji RCS z 3 węzłami wykorzystującej rozkład log-logistyczny typu „unrestricted”		
Koszt badania mutacji PIK3CA w scenariuszu nowym	J0	Uwzględniony w obliczeniach		Rozdz. 2.9.5
	J1	Nieuwzględniony w obliczeniach		
Koszt leczenia po progresji	K0	Średnie koszty określony dla interwencji i ich rozpowszechnienia określonych na podstawie badania ankietowego		Rozdz. 2.9.4
	K1	Dwukrotne zmniejszenie kosztów		
	K2	Dwukrotne zwiększenie kosztów		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości. Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.3) w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Natomiast wyniki z perspektywy wspólnej są możliwe do wygenerowania w pliku obliczeniowym analizy.

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header information]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

Aneks B. Perspektywa NFZ + pacjent – wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale w formie tabelarycznej przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Zmiana perspektywy nie wpływa na liczebność populacji docelowej, przedstawiono tylko wyniki w zakresie wydatków.

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

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

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

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

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

Aneks C. Populacja docelowa

C.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Mapa potrzeb zdrowotnych (MPZ) w zakresie onkologii.
- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN),
- badania ankietowe,
- raport COGNOSCO,
- badania epidemiologiczne oraz dotyczące przebiegu choroby.

Szczegółowe omówienie wymienionych źródeł danych przedstawiono w dalszej części tego rozdziału, zaś analizę zaczerpniętych z nich danych przedstawiono w rozdziale C.2.

Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii

Obecnie dostępne są dwa kompleksowe opracowania analizujące sytuację w zakresie onkologii w Polsce:

- z raportu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” z 2015 roku (MPZ 2015 [55]) zaczerpnięto: dane o liczbie pacjentów zdiagnozowanych z rakiem piersi (kody ICD-10: C.50, D.05) w 2012 roku oraz prognozowaną liczbę zachorowań na raka piersi w 2016 i 2029 roku,
- z raportu MPZ z 2018 roku (MPZ 2018 [56], wykorzystano opracowanie dla woj. dolnośląskiego, dane z poziomu kraju powtarzają się w każdym) zaczerpnięto dane o liczbie zachorowań na raka piersi (ICD-10: C.50, D.05) w 2016 roku oraz prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2022.

W ramach analizy przeanalizowano również dane z publikacji Więckowska 2015 [57], która opiera się na danych z raportów MPZ. W publikacji tej dostępne są m.in. dane o stopniu zaawansowania choroby oraz możliwościach terapeutycznych w momencie diagnozy nowotworu.

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C.50) w Polsce w latach 1999-2018 określono liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór piersi (w tym dokonano prognozy zapadalności na kolejne lata) [58]. W celu pełnego porównania danych z bazy KRN z danymi z raportów MPZ przeanalizowano także dane o liczbie nowych zachorowań dla rozpoznania ICD-10 D.05 rak in situ sutka.

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w pierwszej kolejności przeanalizowano zawartość przeprowadzonego we wrześniu 2019 r. przeglądu literatury w bazie Medline (przez PubMed) oraz w Głównej Bibliotece Lekarskiej (GBL) na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy wpływu na budżet dla produktu Kisqali [8]. Dodatkowo autorzy tej analizy dokonali niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu. Populację docelową w BIA Kisqali stanowiły pacjentki z uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-, a więc była ona w znacznym stopniu zbieżna z populacją docelową niniejszej analizy. W ramach prac nad niniejszą analizą przeprowadzono uzupełniające niesystematyczne przeszukiwanie zasobów Internetu.

Do niniejszej analizy włączono polskie publikacje: Didkowska 2013 [59] oraz Nowikiewicz 2015 [16], Faupel-Bodger 2010 [60] oraz Faupel-Bodger 2014 [61]. Dodatkowo włączono zagraniczne publikacje Giordano 2018 [17] oraz Anderson 2020 [62].

Badania ankietowe

W cytowanej powyżej analizie BIA Kisqali [8] dostępne są wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego na potrzeby tejże analizy wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem zaawansowanego raka piersi w Polsce. Wyniki tego badania dostarczają m.in. danych o: odsetku pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w wieku pomenopauzalnym. W ramach badania ankietowego w analizie BIA Kisqali określono także sposób postępowania z pacjentkami (np. odsetek stosujących hormonoterapię), jednakże ze względu na liczne zmiany w programie lekowym B.9, te dane pozyskane w roku 2019, w przeciwieństwie do danych o charakterystyce pacjentów, są już nieaktualne.

Wobec powyższego, na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono kolejne badania ankietowe. Pierwsze badanie ankietowe przeprowadzono w marcu 2021 r. [3] wśród 4 ekspertów klinicznych i jego celem było uzyskanie następujących informacji:

- pozwalających na określenie charakterystyki pacjentów z populacji docelowej: częstość występowania mutacji PIK3CA, stosowane w przeszłości leczenie (neo-)adjuwantowe,
- określenie aktualnej praktyki klinicznej w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- (częstość stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w kolejnych liniach leczenia, w tym z uwzględnieniem ścieżek leczenia),
- wskazanie przewidywanych zmian w praktyce klinicznej w przypadku dostępności w ramach programu lekowego terapii ALP + FLV.

4. W zakresie praktyki klinicznej pierwsze z badań ankietowych przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy skupiało się przede wszystkim na określeniu sposobu postępowania z chorymi po niepowodzeniu monohormonoterapii za pomocą IA. Poniżej wymieniono nazwiska ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na dalszym etapie projektu, ze względu na poszerzenie się populacji docelowej wynikające ze zmiany treści proponowanego programu lekowego (uzgodniona wersja programu lekowego przekazana przez Ministra Zdrowia), przeprowadzono drugie (uzupełniające) badanie ankietowe [4], które dostarczyło odpowiedzi dotyczących praktyki klinicznej w zakresie dalszego leczenia po terapii z wykorzystaniem inhibitorów CDK 4/6. Uzyskano odpowiedzi od 3 ekspertów klinicznych, każdy z nich brał udział również w pierwszym badaniu ankietowym [REDACTED]

[REDACTED]

COGNOSCO

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano również dane pochodzące z raportu COGNOSCO [9], który został dostarczony przez Zamawiającego. Badanie zrealizowano w okresie od listopada do grudnia 2020 roku. Dane zebrano na podstawie przeprowadzonych przez Internet wywiadów z 40 onkologami w oparciu o ustrukturalizowany kwestionariusz wyboru. Onkolodzy pochodzili z 28 ośrodków leczących systemowo pacjentki z rakiem piersi. Celem badania było poznanie potencjału i struktury pacjentek z hormonozależnym, HER2(-) rakiem piersi oraz określenie schematu postępowania terapeutycznego w kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej pod kątem stosowania inhibitorów CDK4/6, a także ich postrzegania w leczeniu raka piersi.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano odpowiedzi lekarzy na pytania pozwalające na określenie wielkości populacji z zaawansowanym HR+/HER2- rakiem piersi. Ze względu na fakt, że zbierane w ramach raportu COGNOSCO dane w zakresie praktyki klinicznej (dotyczą głównie I linii leczenia) nie są pełne na potrzeby niniejszej analizy, nie zostały uwzględnione.

C.2. Analiza danych

W niniejszym rozdziale przedstawione są szczegółowe dane, na podstawie których przeprowadzone są obliczenia mające na celu oszacowanie liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2- oraz z (potwierdzoną) mutacją PIK3CA:

- którzy otrzymali leczenie (neo-) adjuwantowe monohormonoterapią IA,
- którzy nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego monohormonoterapią IA (czyli przebyli leczenie (neo-)adjuwantowe przy zastosowaniu tamoksyfenu lub nie otrzymali leczenia (neo-)adjuwantowego).

Zgodnie z opisem w rozdziale 2.5 oszacowanie liczebności tych dwóch podgrup pacjentów, stanowi pierwszy etap oszacowania populacji docelowej analizy.

Dane z badania ankietowego wykorzystanego w drugim etapie obliczeń (określenie finalnej liczebności populacji docelowej po uwzględnieniu miejsca ALP + FLV na ścieżce leczenie) zostały w pełni przedstawione w rozdziale 2.5 i nie są powtórzone w aneksie.

C.2.1. Zapadalność na raka piersi

Głównymi źródłami danych na temat zapadalności na raka piersi w Polsce są dane z bazy KRN [58], gdzie obecnie raportowane dane obejmują lata 1999-2018 oraz raporty Ministerstwa Zdrowia: „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”. Należy zaznaczyć, że w ramach opracowań MPZ 2015 i MPZ 2018 dane o zachorowalności zostały przedstawione łącznie dla dwóch rozpoznań ICD-10: C.50 oraz D.05 rak piersi przedinwazyjny.

Dane KRN

W poniższej tabeli przedstawiono dane o liczbie nowych zachorowań na raka piersi w Polsce w latach 1999-2018 dla rozpoznań ICD-10: C.50 oraz D.05. Do populacji docelowej niniejszej analizy kwalifikują się wyłącznie chorzy z rozpoznaniem ICD-10: C.50. Dane dla liczby nowych zachorowań dla rozpoznania D.05 zostały przedstawione w celu umożliwienia pełnego porównania danych z raportów MPZ, które zostaną przedstawione w kolejnym podrozdziale.

Tabela 108.
Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce - dane KRN

Rok	ICD-10: C.50			ICD-10: D.05			Łącznie ICD-10: C.50 i D.05
	Kobiety	Mężczyźni	Razem	Kobiety	Mężczyźni	Razem	
1999	10 903	103	11 006	80	1	81	11 087
2000	11 853	122	11 975	126	0 ^a	126	12 101
2001	12 118	110	12 228	172	0 ^a	172	12 400
2002	12 132	109	12 241	220	1	221	12 462
2003	11 733	98	11 831	252	2	254	12 085
2004	12 049	106	12 155	259	2	261	12 416
2005	13 385	98	13 483	375	2	377	13 860
2006	13 322	97	13 419	372	5	377	13 796
2007	14 484	87	14 571	495	1	496	15 067
2008	14 576	119	14 695	514	3	517	15 212
2009	15 752	112	15 864	700	4	704	16 568
2010	15 784	107	15 891	723	2	725	16 616
2011	16 534	109	16 643	799	4	803	17 446
2012	17 000	144	17 144	893	5	898	18 042
2013	17 142	144	17 286	886	4	890	18 176
2014	17 379	127	17 506	999	3	1 002	18 508

Rok	ICD-10: C.50			ICD-10: D.05			Łącznie ICD-10: C.50 i D.05
	Kobiety	Mężczyźni	Razem	Kobiety	Mężczyźni	Razem	
2015	18 106	139	18 245	1 019	6	1 025	19 270
2016	18 615	149	18 764	1 073	3	1 076	19 840
2017	18 529	138	18 667	1 129	7	1 136	19 803
2018	18 869	154	19 023	1 109	5	1 114	20 137

a) w bazie KRN nie podano wartości, przyjęto że liczba zdiagnozowanych przypadków wynosi 0

Dane MPZ

W raporcie MPZ 2015 roku dane KRN z 2012 roku uzupełniono o informacje sprawozdawcze NFZ [55]. Kompilacja danych z wyżej wymienionych źródeł opierała się na następujących zasadach:

- z bazy KRN wyłączono pacjentów, którzy mimo pierwszego wpisu w danym roku zostali na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci zdiagnozowani w latach wcześniejszych,
- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, którzy byli przypisani tam do innego nowotworu niż w bazie KRN (zasada nadrzędności bazy KRN nad bazą NFZ),
- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, których ścieżka leczenia nie była adekwatna dla leczenia nowo zdiagnozowanego pacjenta; dane o ścieżce leczenia zastosowanej w okresie pierwszych 365 dni od daty pojawienia się w systemie obejmowały informacje o wykonanych procedurach według kodów ICD-9, wykonanych świadczeniach chemioterapii i radioterapii oraz informacje o zgonie pacjenta,
- określono stadium zaawansowania nowotworu u pacjentów, dla których nie było ono sprawozdane w bazie KRN [55].

Finalnie w raporcie MPZ 2015 przedstawiono liczbę nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi (łącznie dla rozpoznań ICD-10 C.50 i D.05) w 2012 roku (19 472 osoby), oraz prognozowane liczby zachorowań w roku 2016 (20 343 osoby) i w roku 2029 (22 929 osoby) [55].

W kolejnej edycji raportu (MPZ 2018) przedstawiono dane o zapadalności rejestrowanej w roku 2016, tzn. liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie NFZ po raz pierwszy w tym roku. Zapadalność została obliczona dla roku 2016 na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017, aby możliwa była analiza historii pacjentów co najmniej pięć lat wstecz i rok wprzód (na wypadek jednostek chorobowych, których wykrycie w systemie NFZ wymaga więcej niż jednego wystąpienia pacjenta w systemie). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie (także w trakcie diagnostyki w kierunku danej choroby) był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016 [56].

Wg MPZ 2018 zapadalność rejestrowana na raka piersi wyniosła w 2016 roku 24 136 osób, a prognoza zapadalności rejestrowanej na 2022 rok wyniesie 25 330 osób [56]. W raporcie MPZ 2018

dokonano także porównania zapadalności rejestrowanej (oszacowanej wg reguł przedstawionych powyżej) z zapadalnością obliczoną dla 2016 roku na podstawie daty diagnozy z bazy KRN. Uzyskano następujące wartości:

- liczba unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r. – 19,73 tys. osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rakiem piersi – 24,14 tys. osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r., ale nie pojawili się wśród przypadków nowych zachorowań w NFZ w 2016 r. – 2,76 tys. osób,
- udział pacjentów z rakiem piersi, którzy w latach 2010-2015 po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ, a zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r. – 46,5%,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rakiem piersi, a nie było ich wśród przypadków nowych zachorowań w KRN w 2016 r. – 7,17 tys. osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy pojawili się w KRN i NFZ po raz pierwszy z rozpoznaniem raka piersi w 2016 r. – 16,96 tys. osób [56].

W poniższej tabeli podsumowano dane dostępne w ramach opracowań MPZ oraz porównano je z danymi z bazy KRN (łącznie dla rozpoznań ICD-10: C.50 i D.05).

Tabela 109.
Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce - dane MPZ

Opracowanie	Rok	Parametr	Wartość	Porównanie z KRN
MPZ 2015	2012	zapadalność rejestrowana	19 472	18 042
	2016	prognoza	20 343	-
	2029	prognoza	22 929	-
MPZ 2018	2016	zapadalność rejestrowana	24 136	19 840
	2022	prognoza	25 330	-

Podsumowanie

Porównanie danych KRN i MPZ wskazuje na niedoszacowanie bazy KRN w zakresie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi w roku 2012 i w roku 2016, co może oznaczać, że podobna sytuacja miała miejsce w pozostałych latach objętych raportowaniem. Dodatkowo zwraca uwagę, że stopień niedoszacowania w bazie KRN był wyższy w roku 2016, oraz że wskazana prognozowana liczba zachorowań w roku 2016 wg opracowania MPZ 2015 okazała się o prawie 4 tys. niższa niż wynika z danych z opracowania MPZ 2018.

W dalszych obliczeniach liczbę nowych zachorowań na raka piersi (na tym etapie łącznie dla rozpoznań ICD-10: C.50 i D.05) oszacowano zarówno w oparciu o dane KRN, jak i MPZ, przy uwzględnieniu następującej metodyki:

- dla lat 1999-2011 liczbę nowych zachorowań przyjęto na podstawie danych opublikowanych przez KRN, przy uwzględnieniu, że stopień niedoszacowania danych w bazie KRN jest taki sam, jak w roku 2012 (po porównaniu danych KRN i MPZ współczynnik korygujący dla danych KRN równy 1,08),
- w roku 2012 liczbę nowych zachorowań przyjęto bezpośrednio na podstawie danych z opracowania MPZ 2015,
- w latach 2013-2016 przyjęto, że liczba nowych zachorowań wzrastała wg trendu liniowego (wyznaczony na podstawie danych o zapadalności rejestrowanej wg danych MPZ) oraz że w 2016 r. osiągnęła wartość, jak raportowano w opracowaniu MPZ 2018,
- w kolejnych latach założono, że liczba nowych zachorowań wzrastała wg trendu liniowego (wyznaczony na podstawie danych o zapadalności rejestrowanej w 2016 r. oraz zapadalności prognozowanej w 2022 r. wg danych MPZ 2018). Na potrzeby analizy wskazano liczbę nowych zachorowań aż do roku 2023.

Tabela 110.
Liczba nowozdiagnozowanych chorych z rakiem piersi (ICD-10: C.50 i D.05) w latach 199-2023 na podstawie danych KRN i MPZ

Rok	Liczba zachorowań		Rok	Liczba zachorowań	
	KRN	KRN i MPZ		KRN	KRN i MPZ
1999	11 087	11 966	2012	18 042	19 472
2000	12 101	13 060	2013	18 176	20 638
2001	12 400	13 383	2014	18 508	21 804
2002	12 462	13 450	2015	19 270	22 970
2003	12 085	13 043	2016	19 840	24 136
2004	12 416	13 400	2017	19 803	24 335
2005	13 860	14 959	2018	20 137	24 534
2006	13 796	14 889	2019	-	24 733
2007	15 067	16 261	2020	-	24 932
2008	15 212	16 418	2021	-	25 131
2009	16 568	17 881	2022	-	25 330
2010	16 616	17 933	2023	-	25 529
2011	17 446	18 829	-	-	-

W pliku obliczeniowym dane przedstawiono osobno dla kobiet i mężczyzn

Ponieważ powyższe dane dotyczą zachorowań dla rozpoznań ICD-10: C.50 i D.05, natomiast do populacji docelowej kwalifikują się tylko chorzy z rozpoznaniem ICD-10: C.50, w kolejnym kroku obliczeniowym odjęto chorych z rozpoznaniem ICD-10: D.05. W ramach opracowań MPZ nie raportowano osobnych danych dla obu rozpoznań, w związku z czym wykorzystano przedstawione

wcześniej dane z bazy KRN (Tabela 108). Na ich podstawie obliczono udział pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.50 wśród liczby nowych zachorowań dla łącznego rozpoznania ICD-10: C.50 lub D.05 w latach 1999-2018. Przyjęto że w latach 2019-2023 udział ten jest taki sam, jak w roku 2018, czyli ostatnim, dla którego są dostępne dane.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowaną liczbę nowych zachorowań na raka piersi wyłącznie dla rozpoznania ICD-10: C.50.

Tabela 111.
Liczba nowozdiagnozowanych chorych z rakiem piersi (ICD-10: C.50) w latach 1999-2023 na podstawie danych KRN i MPZ

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
1999	11 878	2012	18 503
2000	12 924	2013	19 627
2001	13 197	2014	20 624
2002	13 211	2015	21 748
2003	12 769	2016	22 827
2004	13 118	2017	22 939
2005	14 552	2018	23 177
2006	14 483	2019	23 365
2007	15 726	2020	23 553
2008	15 860	2021	23 741
2009	17 121	2022	23 929
2010	17 151	2023	24 117
2011	17 962	-	-

W pliku obliczeniowym dane przedstawione osobno dla kobiet i mężczyzn; na podstawie danych KRN z lat 1999-2018 średnio wśród wszystkich zachorowań na raka piersi (ICD-10: C.50 odsetek kobiet wynosi 99,22%)

Obliczone powyżej liczby pacjentów z rozpoznaniem raka piersi w kolejnych latach zostały oszacowane na podstawie dwóch źródeł danych oraz ich skompilowanie wymagało przyjęcia dodatkowych założeń. Ponadto liczba zachorowań począwszy od roku 2017 opiera się wartościach prognozowanych w ramach opracowania MPZ. Z tego względu obliczona liczba nowych zachorowań w latach 1999-2023 może nieznacznie różnić się. Tym samym zdecydowano się na przeprowadzenie analiz wrażliwości w tym zakresie (wariant A1 i A2), przy uwzględnieniu arbitralnego 10% zakresu zmienności, a więc odpowiednio liczba nowych zachorowań na raka piersi (rozpoznanie ICD-10: C.50) będzie o 10% większa (A1) lub o 10% niższa (A2), niż przedstawiono w Tabeli 111.

C.2.2. Odsetek pacjentów w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania.

Dane KRN

Rozkład stopni zaawansowania raka piersi w momencie rozpoznania wśród polskich pacjentów został przedstawiony w publikacji Didkowska 2013 [59], która bazuje na danych bazy KRN z lat 2000-2010. Poszczególne stadia zaawansowania choroby określono jako: „*in situ*”, „miejscowe”, „regionalne” oraz „przerzuty odległe”. Prezentowane w publikacji dane pochodzą z bazy KRN i obejmują lata 2000-2010. Przyjęto, że odsetek pacjentek w stadium uogólnionym odpowiada odsetkom pacjentek w stadium określonym jako „przerzuty odległe”, natomiast odsetek pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym reprezentowany jest przez odsetek pacjentek w stadium określonym jako „regionalne”. Dane z publikacji Didkowska 2013 w tym zakresie zamieszczono poniżej.

Tabela 112.
Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2000–2010 – Didkowska 2013

Stadium zaawansowania	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Regionalne (stadium miejscowo zaawansowane)	36%	37%	38%	37%	37%	36%	37%	33%	32%	33%	33%
Przerzuty odległe (stadium uogólnione)	11%	12%	10%	9%	9%	8%	8%	7%	7%	7%	7%

Dane MPZ

Liczba pacjentów z rakiem piersi w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby w momencie diagnozy została przedstawiona również w publikacji Więckowska 2015 [57]. Opracowanie to miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych oraz jak najbardziej precyzyjne określenie zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym nowotwór piersi. Dane o stadium choroby w momencie diagnozy obejmują lata 2010-2012.

W ramach odnalezionego opracowania dane KRN uzupełniono o dane NFZ (zgodnie z metodyką MPZ). W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, podobnie jak w przypadku danych o zachorowalności znaczny poziom niedoszacowania danych w bazie KRN, w szczególności dla raportowanej liczby nowych chorych w zaawansowanych stadiach choroby. W publikacji przedstawiono dane z KRN, jak i dane KRN uzupełnione o dane NFZ. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113.

Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2010–2012 – Więćkowska 2015

Kategoria	2010	2011	2012
Dane KRN			
Liczba chorych dla których dostępne są dane	13 596	13 948	13 177
Stadium III	4 521 (33%)	4 563 (33%)	4 299 (33%)
Stadium IV	1 026 (8%) ^a	1 075 (8%)	955 (7%)
Dane KRN + NFZ (MPZ)			
Liczba chorych dla których dostępne są dane	19 050	19 865	19 595
Stadium III	5 494 (29%)	5 739 (29%)	5 697 (29%)
Stadium IV	2 979 (16%)	2 952 (15%)	2 783 (14%)

a) odsetek nieznacznie różni się od przedstawionego w publikacji Didkowska 2013, nie zidentyfikowano przyczyny rozbieżności

COGNOSCO

[Redacted text]

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

Podsumowanie

W związku ze stwierdzoną w ramach publikacji Więćkowska 2015 niekompletnością danych KRN oraz posiadaniu kompletnych i dokładnych danych z krajowej bazy Map Potrzeb Zdrowotnych, w obliczeniach podstawowych niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane uzyskane w ramach MPZ. Na podstawie dostępnych danych z lat 2010-2012 przyjęto następujące założenia:

- w latach 1999-2009 odsetek chorych w stadium III i IV w momencie diagnozy wynosi [Redacted],
- w latach 2010-2012 odsetek chorych w stadium III i IV w momencie diagnozy wynosi jak w Tabeli 113,

- w latach 2013-2023 odsetek chorych w stadium III i IV w momencie diagnozy wynosi [REDACTED].

Dodatkowo w obliczeniach analizy wrażliwości (wariant A3) wykorzystano dane pochodzące z raportu COGNOSCO i przyjęto założenie, że w latach 2013-2023 odsetek chorych w stadium III i IV w momencie diagnozy wynosi [REDACTED].

C.2.3. Odsetek pacjentów z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których radykalne leczenie miejscowe nie jest możliwe do zastosowania

Dane MPZ

W pracy Więckowska 2015 [57] przedstawiono informacje o liczbie pacjentów leczonych chirurgicznie, otrzymujących chemioterapię lub radioterapię, z podziałem na stopnie zaawansowania nowotworu. W oparciu o przedstawione dane wyznaczono odsetek pacjentów z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania, na poziomie 8,86% (jako udział pacjentów będących w tym stadium zaawansowania choroby, którzy nie są leczeni z zastosowaniem leczenia miejscowego). Przyjęto, że wartość przytoczonego odsetka jest stała w kolejnych latach 1999-2023.

Badanie ankietowe w ramach BIA Kisqali

W ramach analizy BIA Kisqali [8] przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. W ramach udzielonych odpowiedzi eksperci wskazali, że średnio [REDACTED] pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym nie będzie leczonych miejscowo.

COGNOSCO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

W obliczeniach podstawowych wykorzystano odsetek na podstawie danych MPZ (9%), co pozwala na zachowanie spójności w zakresie źródeł danych dla stopnia zaawansowania w momencie choroby. W obliczeniach analizy wrażliwości wykorzystano odsetek obliczony na podstawie danych z raportu COGNOSCO. W obliczeniach nie uwzględniono odsetka uzyskanego na podstawie badania ankietowego w ramach BIA Kisqali, gdyż wpisuje się on w zakres przyjętych w obliczeniach wartości.

Przytoczone wartości zastosowane odpowiednio do liczby pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym zdiagnozowanych w danym roku, a następnie zsumowanie z liczbą pacjentów w stadium uogólnionym zdiagnozowanych w tym roku, daje liczbę pacjentów w stadium *zaawansowanym* raka piersi w tym roku.

Tabela 115.

Odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania

Wariant analizy	Odsetek	Źródło
Wariant podstawowy	8,86%	Więckowska 2015 (MPZ) [57]
Wariant A3	██████	COGNOSCO [9]

Powyższe dostępne źródła danych dla analizowanego parametru dotyczą populacji kobiet. W oszacowaniach populacyjnych przyjęto, że w grupie mężczyzn z rakiem piersi wartości te są takie same (w trakcie prac nad analizą nie odnaleziono alternatywnych danych).

C.2.4. Odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja do stadium *zaawansowanego* z niższych stadiów choroby

Oprócz pacjentów nowozdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* w analizie uwzględniono również pacjentów, u których w kolejnych latach analizy nastąpiła progresja z niższych stadiów choroby do stadium *zaawansowanego*, niezależnie od momentu diagnozy.

Krzywe z badania

W publikacji Nowikiewicz 2015 [16] opisano wyniki badania obejmującego nowo zdiagnozowane pacjentki, które rozpoczęły leczenie w Centrum Onkologicznym w Bydgoszczy w 2006 roku. Celem badania było obliczenie 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby. Wyniki badania przedstawiono w formie krzywych Kaplana-Meiera, z rozróżnieniem na stadia zaawansowania choroby (I-IV). Krzywe PFS i OS sczytano na potrzeby niniejszej analizy za pomocą programu *CurveSnap*. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z progresją do *zaawansowanego* raka piersi z niższych stadiów choroby krzywe dla stadiów I-III odpowiednio uśredniono z wagami odpowiadającymi liczbom pacjentów przypisanych do tych stadiów w badaniu z uwzględnieniem odsetka pacjentów w stadium III (miejscowo zaawansowanym), u których nie można zastosować leczenia miejscowego (odpowiednio 9% i 22% w analizie podstawowej i analizie wrażliwości – wariant A3, patrz rozdz. C.2.3). W kolejnym kroku do tak uśrednionych krzywych PFS i OS metodą regresji liniowej dopasowano krzywe Weibulla.

W poniższej tabeli (Tabela 116) przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do stadium *zaawansowanego* raka piersi z niższych stadiów, w przypadku uwzględnienia krzywych z odnalezionego badania oraz przy założeniu, że rozkład chorych do stadiów choroby jest na podstawie

danych z MPZ (dane podstawowe). Przedstawiono dodatkowo prawdopodobieństwa przy uwzględnieniu danych o zaawansowaniu choroby w momencie diagnozy jak w COGNOSCO (dane alternatywne).

Tabela 116.
Prawdopodobieństwo progresji do stadium zaawansowanego raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie

Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi		Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi	
	Dane podstawowe	Dane alternatywne		Dane podstawowe	Dane alternatywne
1	3,13%	█	13	1,10%	█
2	3,01%	█	14	0,99%	█
3	2,78%	█	15	0,89%	█
4	2,56%	█	16	0,79%	█
5	2,35%	█	17	0,71%	█
6	2,15%	█	18	0,62%	█
7	1,97%	█	19	0,55%	█
8	1,80%	█	20	0,48%	█
9	1,64%	█	21	0,41%	█
10	1,49%	█	22	0,35%	█
11	1,35%	█	23	0,29%	█
12	1,22%	█	24	0,24%	█

COGNOSCO

█
█
█
█
█
█
█

█
█

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█



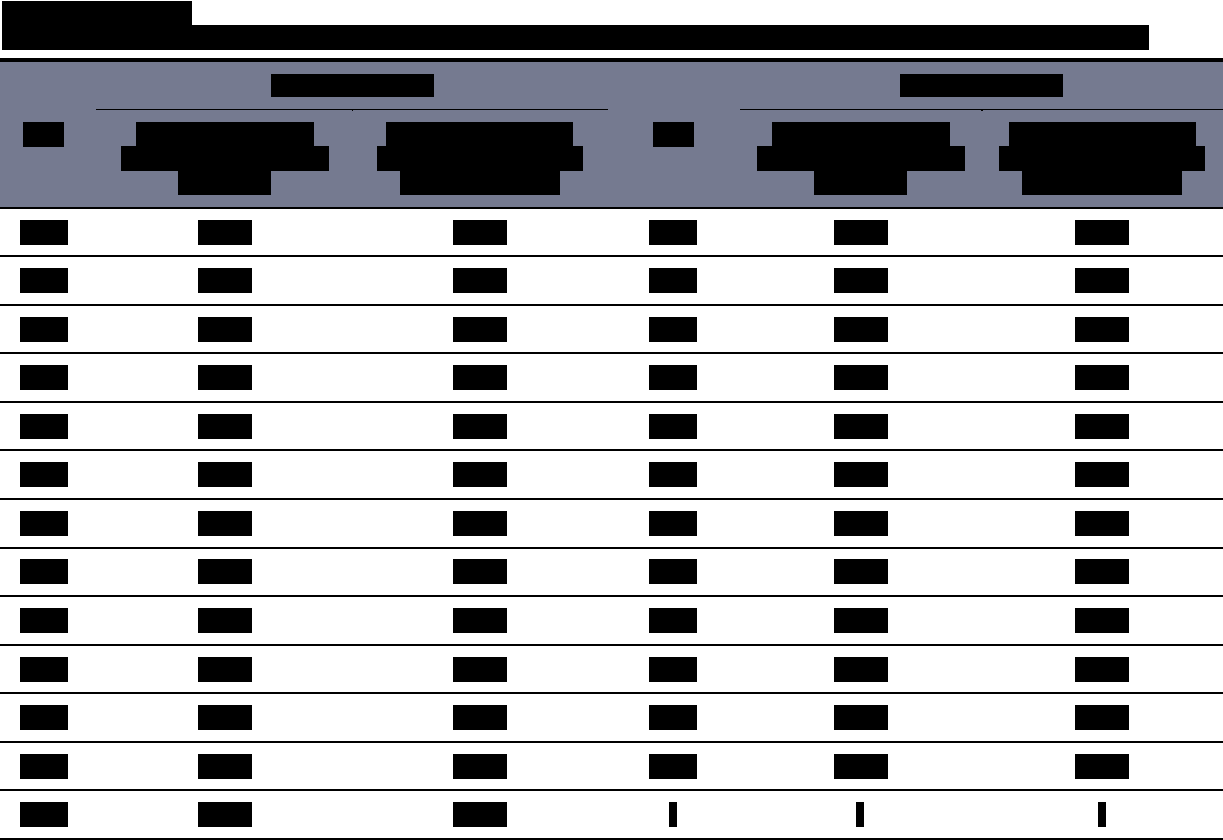
Podsumowanie

Na podstawie dotychczas omówionych danych obliczana jest liczba nowych zachorowań na zaawansowanego raka piersi (ICD-10: C.50). Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'.

W związku z tym, że dane pochodzące z publikacji Nowikiewicz 2015 pochodzą z jednoośrodkowego badania oraz przeprowadzona estymacja krzywej wiąże się z dodatkową niepewnością, zdecydowano, że w wariantie podstawowym analizy uwzględnione zostaną dane pochodzące z nowszego raportu COGNOSCO – uznano je za bardziej wiarygodne m.in. ze względu to, że objęło większą liczbę ośrodków.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowań dla wariantu podstawowego. Ponieważ na podstawie danych z COGNOSCO nie ma możliwości wskazania czasu do wystąpienia progresji, liczba chorych z zaawansowanym nowotworem jest obliczana poprzez odniesienie średniego prawdopodobieństwa progresji do liczby nowych chorych w stadium niezaawansowanym w danym roku. Ze względu na rosnącą zachorowalność jest to podejście konserwatywne.

Łączna liczba nowych chorych z zaawansowanych rakiem piersi wynosi obecnie w analizie podstawowej ponad [REDACTED] przypadków rocznie.



The table is mostly redacted with black boxes. It has 7 columns and 15 rows. The header row has a dark blue background. The bottom row has vertical bars in the last three columns.

W ramach analizy wrażliwości (wariant B) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych danych dotyczących progresji choroby, tj. na podstawie danych z krzywych z odnalezionego badania Nowikiewicz 2015. Łączna liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi wynosi obecnie w analizie wrażliwości ponad 9 tys. przypadków rocznie.

Tabela 119.

Liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi (ICD-10: C.50) w latach 1999-2023 – analiza wrażliwości

Rok	Nowe przypadki		Rok	Nowe przypadki	
	zaawansowany w momencie pierwszej diagnozy	zaawansowany po progresji ze stadiów wcześniejszych		zaawansowany w momencie pierwszej diagnozy	zaawansowany po progresji ze stadiów wcześniejszych
1999	2 161	-	2012	3 105	3 306
2000	2 351	304	2013	3 293	3 528
2001	2 401	623	2014	3 461	3 759
2002	2 404	926	2015	3 649	3 995
2003	2 323	1 206	2016	3 830	4 240
2004	2 387	1 451	2017	3 849	4 492
2005	2 648	1 685	2018	3 889	4 723
2006	2 635	1 935	2019	3 921	4 939
2007	2 861	2 164	2020	3 952	5 139
2008	2 886	2 404	2021	3 984	5 324
2009	3 115	2 629	2022	4 015	5 494
2010	3 120	2 866	2023	4 047	5 651
2011	3 129	3 083	-	-	-

dla lat 1999-2005 liczba nowych chorych z zaawansowanym rakiem piersi po progresji z niższych stadiów jest niewielka, ponieważ nie analizowano danych o zapadalności przed rokiem 1999, zaś progresja choroby może wystąpić kilka lat od momentu pierwszej diagnozy; nie ma to wpływu na końcowe oszacowania populacji docelowej

Należy pamiętać, że w wariantach A1, A2 oraz A3 liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (zarówno w momencie diagnozy jak i po progresji ze stadiów wcześniejszych) zmieniają się. Dokładne liczby są widoczne w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Populacja'.

C.2.5. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek zdiagnozowanych w roku 2021 i w latach wcześniejszych

W analizie uwzględniono również pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi, które zostały zdiagnozowane w roku 2021 i w latach wcześniejszych. Wykorzystano w tym celu dane z publikacji Nowikiewicz 2015 [16] i jest to jedyne źródło danych dla analizowanego parametru. W opisanej już wcześniej publikacji przedstawiono krzywe Kapłana-Meiera dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego pacjentek z rakiem piersi z rozróżnieniem na stadia zaawansowania choroby (I-IV). Na potrzeby analizy krzywą OS dla pacjentek będących w IV stadium w momencie diagnozy sczytano za pomocą programu *CurveSnap*. Ze względu na fakt, iż przedstawiona w badaniu krzywa jest kompletna

(mediana czasu obserwacji wynosiła 79 miesięcy, a w momencie zakończenia obserwacji odsetek pacjentek w IV stadium choroby pozostających przy życiu wynosił 0%) w analizie uwzględniono dane wprost z badania.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi uwzględnione w analizie. W obliczeniach przyjęto, że przeżycie dla mężczyzn z zaawansowanym nowotworem jest takie samo.

Tabela 120.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wartości uwzględnione w analizie

Czas od diagnozy [lata]	Nieskumulowane prawdopodobieństwo przeżycia
1	30,42%
2	11,68%
3	7,06%
4	2,45%
5	2,45%
6	1,40%
7	0,00%

C.2.6. Odsetek pacjentów z fenotypem HR+/HER2- oraz kobiet w stanie pomenopauzalnym

W celu określenia odsetka pacjentów z fenotypem HR+/HER2- w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi oraz (w przypadku kobiet) odsetka pacjentek w stanie pomenopauzalnym, skorzystano z wyników badania ankietowego przeprowadzonego w ramach BIA Kisqali [8], pierwszego badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, raportu COGNOSCO oraz danych z odnalezionych badań obserwacyjnych i publikacji.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, stan pomenopauzalny wymaga spełnienia jednego z kryteriów: stan po obustronnym usunięciu jajników lub brak miesiączki.

Badania ankietowe

W ramach przeprowadzonego na potrzeby BIA Kisqali badania ankietowego wśród 5 polskich ekspertów uzyskano odpowiedzi m.in. na następujące pytania dotyczące kobiet z rakiem piersi:

- Jaki odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki po menopauzie?
- Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych (ER+) lub progesteronowych (PR+) [zwanych dalej HR+]?

- Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z rakiem piersi HR+ zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 (HER2-) w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brakiem amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH))?

Na podstawie udzielonych odpowiedzi obliczono łączny odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, które spełniają łącznie kryteria: wiek pomenopauzalny oraz fenotyp HR+/HER2-. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 121.
Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- - wyniki badania ankietowego w BIA Kisqali

Pytanie	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w wieku pomenopauzalnym	■	■	■
Odsetek pacjentek HR+ wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym	■	■	■
Odsetek pacjentek z HER2- wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym HR+	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym HR+/HER2-	■	■	■

Odsetek wskazany przez ekspertów, wskazujący, że 67% pacjentek ze zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem piersi znajduje się w wieku pomenopauzalnym (co można utożsamiać z kryterium braku miesiączki), nie jest wystarczające do określenia odsetka / liczby pacjentek w stanie pomenopauzalnym. Z tego powodu, w ramach pierwszego badania ankietowanego przeprowadzonego wśród 4 polskich ekspertów na potrzeby niniejszej analizy [3] zadano pytanie o odsetek pacjentek z hormonowrażliwym rakiem piersi w stanie przed- lub okołomenopauzalnym, u których wykonuje się usunięcie jajników. Natomiast w ramach badania ankietowanego przeprowadzonego na potrzeby BIA Kisqali pytano również o odsetek pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym, u których występuje fenotyp HR+/HER2-.

Tabela 122.
Odsetek pacjentek przed menopauzą z HR+ i HER2- oraz u których dokonano resekcji jajników - wyniki badań ankietowych

Pytanie	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
■	■	■	■
■	■	■	■
Badanie ankietowe w ramach BIA Kisqali			
Odsetek pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym	■	■	■
Odsetek pacjentek HR+ wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed- lub okołomenopauzalnym	■	■	■

Pytanie	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Odsetek pacjentek z HER2- wśród chorych z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed- lub okołomenopauzalnym HR+	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed- lub okołomenopauzalnym HR+/HER2-	■	■	■

W ramach badań ankietowych nie pytano o odsetek mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-.

Odnalezione badania i publikacje

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury odnaleziono badania Faupel-Bodger 2010 [60] oraz Faupel-Bodger 2014 [61], w których raportowano dane dotyczące częstości występowania ER+ lub PR+, HER2- wśród polskich pacjentek. W obu badaniach Faupel-Bodger opisano wyniki badania próbek surowicy pobranych od chorych na raka piersi zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2003. Z badania zostały wykluczone pacjentki, które otrzymały leczenie z powodu raka piersi przed momentem pobrania próbki. W pracy nie podano stadium zaawansowania choroby u pacjentek, których próbki surowicy objęte były badaniem. Średni wiek pacjentek, w którym weszły w okres menopauzy wynosił 49,7 lat.

Tabela 123.
Odsetek pacjentek po menopauzie z HR+ i HER2- – badania obserwacyjne

Parametr	Faupel-Bodger 2010	Faupel-Bodger 2014	Średnia
Pacjentki w wieku pomenopauzalnym			
Odsetek pacjentek z rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym	70,25%	80,71%	75,71%
Odsetek pacjentek z rakiem piersi ER+ lub PR+ i HER2-	72,71%	70,62%	71,61%
Odsetek pacjentek w wieku pomenopauzalnym z rakiem piersi ER+ lub PR+ i HER2-			54,22%
Pacjentki w wieku przed lub okołomenopauzalnym			
Odsetek pacjentek z rakiem piersi w wieku przed lub okołomenopauzalnym	29,75%	19,29%	25,76%
Odsetek pacjentek z rakiem piersi ER+ lub PR+ i HER2-	72,81%	66,19%	70,30%
Odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym z rakiem piersi ER+ lub PR+ i HER2-			18,11%

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikację Giordano 2018 [17], w której scharakteryzowano mężczyzn z rakiem piersi, m.in. ze względu na występujący fenotyp. Dane w publikacji wskazują, że występowanie fenotypu HR+/HER2- u mężczyzn jest częstsze, niż u kobiet i dotyczy 90% wszystkich chorych, bez względu na zaawansowanie choroby.

COGNOSCO

W raporcie COGNOSCO w ramach przeprowadzonego wywiadu lekarze odpowiedzieli na pytanie: jaki odsetek wszystkich pacjentek u których zdiagnozowany zostaje zaawansowany rak piersi to pacjentki pomenopauzalne a jaki odsetek to pacjentki przed- lub okołomenopauzalne. Średnie odsetki uzyskane w ramach wywiadu przedstawia poniższa tabela (Tabela 124).

Tabela 124.
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wg statusu menopauzalnego – dane z COGNOSCO

Zdiagnozowany zaawansowany rak piersi	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Nie jest jasne czy wskazane odsetki dotyczą statusu menopauzalnego ze względu na wiek czy wszystkie kryteria wymieniane w programie lekowym. W dalszych rozważaniach uznano (co dla niniejszej analizy jest podejściem konserwatywnym) że dotyczą one statusu chorych ze względu na wiek.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne źródła danych w analizie podstawowej przyjęto, że tam gdzie możliwe podstawowym źródłem danych będzie raport COGNOSCO (status menopauzalny ze względu na wiek, status HR i HER2 u kobiet). Uznano że dane z tego badania są najwłaściwsze do wykorzystania w obliczeniach, m.in. ze względu na liczbę lekarzy objętych wywiadem (przewaga nad badaniami ankietowymi na potrzeby analiz BIA) oraz czas przeprowadzenia badania (przewaga nad publikacjami autora Faupel-Bodger).

Dodatkowo dla odsetka pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym z wykonywaną resekcją jajników uwzględniono wyniki badania ankietowego na potrzeby niniejszej analizy oraz dla statusu HR i HER2 u mężczyzn przyjęto odsetek jak w publikacji Giordano 2018.

W analizie wrażliwości rozważono warianty, w których wartości poszczególnych parametrów / zmiennych przyjęto na podstawie innych źródeł danych:

- wariant C1 i C2, gdzie odsetek kobiet z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym oraz HR+/HER2- przyjęto na podstawie badania ankietowego w ramach BIA Kiszali (C1) lub na podstawie danych z dwóch odnalezionych badań (C2, autor Faupel-Bodger).
- wariant C3 i C4, gdzie odsetek kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym z resekcją jajników przyjęto jako minimalny lub maksymalny odsetek wskazany przez ekspertów w ramach badania ankietowego na potrzeby niniejszej analizy.

C.2.7. Występowanie mutacja PIK3CA u chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-

Badanie ankietowe

Odsetek kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-, u których występuje mutacja PIK3CA, określono na podstawie wyników pierwszego badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy [3]. Uzyskano odpowiedzi na następujące pytania:

- Proszę podać /na podstawie doświadczeń własnych lub literatury/, u jakiego odsetka kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn na zaawansowanego raka piersi o fenotypem HR+/HER2- występuje mutacja PIK3CA?
- Proszę podać /na podstawie doświadczeń własnych lub literatury/, u jakiego odsetka wśród kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn chorych na zaawansowanego raka piersi o fenotypie HR+/HER2- będzie wykonywane badanie genetyczne w kierunku obecności mutacji PIK3CA, jeżeli w populacji docelowej dostępne będzie leczenie celowane względem tej mutacji?

Tabela 126.
Odsetek pacjentów z populacji docelowej, u których występuje mutacja PIK3CA

Parametr	Wartość
Odsetek kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn chorych na zaawansowanego raka piersi o fenotypie HR+/HER2-, u których występuje mutacja PIK3CA	■
Odsetek kobiet w stanie pomenopauzalnym lub mężczyzn chorych na zaawansowanego raka piersi o fenotypie HR+/HER2-, u których będzie wykonywane badanie genetyczne w kierunku obecności mutacji PIK3CA, jeżeli w populacji docelowej dostępne będzie leczenie celowane względem tej mutacji	■

Odnalezione badania i publikacje

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono przegląd systematyczny Anderson 2020 [62], którego celem była identyfikacja badań, na podstawie których możliwe jest określenie częstości występowania mutacji PIK3CA w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-. Finalnie do przeglądu włączono 39 odnalezionych badań, spośród których odpowiednie dane znaleziono w 37 z nich. Zgodnie z przeprowadzoną przez autorów odnalezionego przeglądu systematycznego analizą danych, występowanie mutacji PIK3CA dotyczy 36,4% chorych (mediana wartości z odnalezionych badań). Obliczona w ramach prac nad niniejszą analizą średnia wartość z odnalezionych w przeglądzie badań wyniosła 34,9%.

Podsumowanie

[Redacted content]

C.2.8. Odsetek chorych otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym

Badanie ankietowe

Odsetek chorych otrzymujących hormonoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym (monohormonoterapia IA) określono na podstawie wyników pierwszego badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy [3]. Uzyskano odpowiedź na pytanie, u jakiego odsetka chorych z zaawansowanym rakiem piersi u których progresja do postaci zaawansowanej nastąpiła z niższych stadiów choroby, była zastosowana w ramach leczenia (neo-)adjuwantowego monoterapia inhibitorem aromatazy.

Tabela 127.

Odsetek chorych z zaawansowanym rakiem piersi z progresją do postaci zaawansowanej z niższych stadiów otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym

Parametr	Wartość
Odsetek chorych otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym	■

COGNOSCO

W raporcie COGNOSCO na podstawie danych z wywiadów z lekarzami ekstrapolowano liczby chorych, którzy otrzymali leczenie w ramach HTH (neo-)adjuwantowej IA przed progresją do postaci zaawansowanej choroby. Wyniki badania wskazują że wśród ■ chorych z wtórnie zaawansowanym rakiem piersi HR+/HER2-, u ■ stosowano wcześniej IA, co przekłada się na odsetek równy ■

Tabela 128.

Odsetek chorych z zaawansowanym rakiem piersi z progresją do postaci zaawansowanej z niższych stadiów otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym – dane z COGNOSCO

Parametr	Wartość
Odsetek chorych otrzymujących monoterapię IA w leczeniu (neo-) adjuwantowym	■

Podsumowanie

W niniejszej analizie do obliczeń w wariancie podstawowym wykorzystano odsetek pochodzący z raportu COGNOSCO, natomiast w analizie wrażliwości testowano odsetek uzyskany na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Raport COGNOSCO objął większą grupę ankietowanych klinicystów.

Aneks D. Koszty jednostkowe leków

D.1. Hormonoterapia

Koszty TMX, LTR, ANS i EXE wyznaczono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r.* [7] oraz danych z komunikatów DGL dotyczących kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań zaczerpniętych z serwisu IkarPro [32]. Realne ceny leków oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe za okres od sierpnia 2020 do lipca 2021 roku.

Tabela 129.

Ceny preparatów stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – wykaz otwarty (załącznik A do obwieszczenia)

Preparat	Dawka, opakowanie	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Cena za mg – NFZ	Cena za mg – pacjent	Kwota refundacji (08.2020-07.2021)	Liczba sprzedanych mg (08.2020-07.2021)	Cena realna za mg - NFZ
Tamoxifenum										
Nolvadex D	20 mg; 30 tabl.	18,87 zł	13,88 zł	4,94 zł	13,88 zł	0,02 zł	0,01 zł	575 686 zł	24 843 000	0,02 zł
Tamoxifen-EGIS	20 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	13,93 zł	13,88 zł	0,05 zł	13,88 zł	0,02 zł	0,00 zł	4 429 869 zł	191 204 400	0,02 zł
Tamoxifen Sandoz	0,02 g; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	13,88 zł	13,88 zł	0,00 zł	13,88 zł	0,02 zł	0,00 zł	789 045 zł	34 107 600	0,02 zł
Anastrozolum										
Anastrozol Bluefish	1 mg; 28 tabl.	51,11 zł	51,11 zł	0,00 zł	51,11 zł	1,83 zł	0,00 zł	763 277 zł	418 264	1,82 zł
Anastrozol Teva	1 mg; 28 szt.	48,51 zł	48,51 zł	0,00 zł	48,51 zł	1,73 zł	0,00 zł	0 zł	0	-
Anastrozol Teva	1 mg; 28 szt.	58,15 zł	51,70 zł	6,45 zł	51,70 zł	1,85 zł	0,23 zł	533 737 zł	288 988	1,85 zł
Apo-Nastrol	1 mg; 28 tabl. (blist.)	59,68 zł	51,70 zł	7,98 zł	51,70 zł	1,85 zł	0,29 zł	215 848 zł	116 872	1,85 zł

Preparat	Dawka, opakowanie	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Cena za mg – NFZ	Cena za mg – pacjent	Kwota refundacji (08.2020-07.2021)	Liczba sprzedanych mg (08.2020-07.2021)	Cena realna za mg - NFZ
Arimidex	1 mg; 28 tabl. (blist.)	63,03 zł	51,70 zł	11,33 zł	51,70 zł	1,85 zł	0,40 zł	522 093 zł	281 450	1,85 zł
ATROZOL	1 mg; 28 tabl.	58,72 zł	51,70 zł	7,02 zł	51,70 zł	1,85 zł	0,25 zł	1 845 454 zł	1 000 272	1,84 zł
Egistrozol	1 mg; 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	63,03 zł	51,70 zł	11,33 zł	51,70 zł	1,85 zł	0,40 zł	4 565 459 zł	2 473 296	1,85 zł
Exemestanum										
Etadron	25 mg; 30 tabl.	74,90 zł	55,39 zł	19,51 zł	55,39 zł	0,07 zł	0,03 zł	78 305 zł	1 059 750	0,07 zł
Glandex	25 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	75,03 zł	55,39 zł	19,64 zł	55,39 zł	0,07 zł	0,03 zł	574 948 zł	7 781 250	0,07 zł
Symex	25 mg; 30 tabl.	74,90 zł	55,39 zł	19,51 zł	55,39 zł	0,07 zł	0,03 zł	399 728 zł	5 404 500	0,07 zł
Letrozolum										
AROMEK	2,5 mg; 30 tabl.	55,39 zł	55,39 zł	0,00 zł	55,39 zł	0,74 zł	0,00 zł	3 495 663 zł	4 738 875	0,74 zł
Clarzole	2,5 mg; 30 tabl.	60,39 zł	55,39 zł	5,00 zł	55,39 zł	0,74 zł	0,07 zł	2 922 232 zł	3 957 450	0,74 zł
Etruzil	2,5 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	63,34 zł	55,39 zł	7,95 zł	55,39 zł	0,74 zł	0,11 zł	9 189 041 zł	12 443 250	0,74 zł
LAMETTA	2,5 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	55,39 zł	55,39 zł	0,00 zł	55,39 zł	0,74 zł	0,00 zł	6 303 437 zł	8 539 200	0,74 zł
Letrozole Bluefish	2,5 mg; 30 tabl.	54,49 zł	54,49 zł	0,00 zł	54,49 zł	0,73 zł	0,00 zł	1 190 498 zł	1 641 825	0,73 zł
Symletrol	2,5 mg; 30 szt.	58,80 zł	55,39 zł	3,41 zł	55,39 zł	0,74 zł	0,05 zł	73 204 zł	99 075	0,74 zł

D.2. Chemioterapia

Koszty NFZ związane z refundacją poszczególnych leków z katalogu chemioterapii określono na podstawie danych zaczerpniętych z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Koszty analizowanych leków

wyznaczono jako średni koszt za mg z okresu sierpień 2020 – lipiec 2021, zgodnie z danymi publikowanymi w komunikacie DGL z dnia 29 września 2021 roku [31].

Tabela 130.

Średni koszt [zł] rozliczania substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka piersi – katalog chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) na podst. komunikatu DGL z dnia 29.09.2021

Kod	Nazwa	08.2020	09.2020	10.2020	11.2020	12.2020	01.2021	02.2021	03.2021	04.2021	05.2021	06.2021	07.2021	Średni koszt
5.08.10.0000 006	CAPECITABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	0,0055	0,0056	0,0055	0,0055	0,0053	0,0052	0,0052	0,0050	0,0047	0,0047	0,0046	0,0044	0,0051
5.08.10.0000 009	CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,5250	0,5222	0,5202	0,5207	0,5233	0,5158	0,5133	0,5127	0,5115	0,5061	0,5069	0,5105	0,5157
5.08.10.0000 018	DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,6760	0,6743	0,6718	0,6730	0,6723	0,6755	0,6698	0,6536	0,6481	0,6465	0,6391	0,6334	0,6611
5.08.10.0000 028	FLUOROURACILUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,0137	0,0137	0,0137	0,0139	0,0139	0,0138	0,0138	0,0138	0,0138	0,0136	0,0135	0,0135	0,0137
5.08.10.0000 030	GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,0478	0,0477	0,0480	0,0478	0,0480	0,0477	0,0475	0,0477	0,0479	0,0476	0,0474	0,0469	0,0477
5.08.10.0000 050	PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,3736	0,3722	0,3774	0,3782	0,3793	0,3782	0,3692	0,3695	0,3562	0,3538	0,3510	0,3461	0,3671
5.08.10.0000 063	VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2,0763	2,0843	2,0773	2,0721	2,0916	2,0986	2,1023	2,0171	2,1028	2,1006	2,0837	2,0419	2,0790
5.08.10.0000 064	VINORELBINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	6,7537	6,7221	6,7112	6,6436	6,5555	6,4943	6,4210	6,3667	6,2801	6,1705	6,0899	6,0211	6,4358
5.08.10.0000 017	DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0,7795	0,7806	0,8009	0,7902	0,7886	0,7776	0,7732	0,7766	0,7726	0,7807	0,7823	0,7793	0,7818