IGNORANTIA NOCET

Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail:biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 18.02.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości;
[redacted]	• Zdefiniowanie populacji; • Oszacowanie wielkości populacji docelowej; • Opracowanie możliwych scenariuszy; • Aspekty etyczne i społeczne
[redacted]	• Ocena kosztów; • Wnioski końcowe

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 7

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia 10

2. Analiza wpływu na budżet 10

2.1. Metodyka analizy 10

2.2. Horyzont czasowy 11

2.3. Perspektywa 12

2.4. Scenariusze porównywane 12

2.5. Populacja 13

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana 13

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku 20

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana 21

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją 21

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją 25

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach 25

2.6. Analiza kosztów 26

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej 26
2.6.1. Ceny leków 27
2.6.2. Modelowanie kosztów 31
2.6.3. Podsumowanie kosztów 31
2.7. Podsumowanie danych wejściowych 33
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy 35
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe 35
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe 35
3. Analiza wrażliwości 37
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń 39
5. Aspekty etyczne i społeczne 39
6. Założenia i ograniczenia 41
7. Podsumowanie i wnioski końcowe 42
8. Załączniki 45
8.1. Całkowite koszty różniące z Analizy ekonomicznej 45
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej .. 46
8.1. Liczba opakowań technologii wnioskowanej 47
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań 47
9. Spis tabel 50
10. Spis rysunków 53
11. Bibliografia 54

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. *adverse events* – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. *Akaike Information Criterion* – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. *defined daily dose* – dobowa dawka leku
DOC	docetaksel
EAN	ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* – skala sprawności według *Wschodniej Kooperatywnej Grupy* Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HER2	ang. *human epidermal growth factor receptor 2* – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KAP	kapecytabina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LAP	lapatynib
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OS	ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. *per os* – doustnie
PD	ang. *progressive disease* – progresja choroby
PFS	ang. progression free *survival* – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
TRA	trastuzumab
T-DXD	trastuzumab derukstekan

Skrót	Rozwinięcie
T-DM1	Trastuzumab emtanzyna
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia
WIN	winorelbina

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu® (T-DXd, trastuzumab derukstekan) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego). Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych [redacted] oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której trastuzumab derukstekan nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu HER2+ przerzutowego raka piersi stosowane są: trastuzumab emtanzyna, skojarzenie lapatynib+kapecytabina oraz chemioterapia (winorelbina i kapecytabina). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której trastuzumab derukstekan będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie

świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu działań niepożądanych i opieki paliatywnej.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu trastuzumabu derukstekanu (Enhertu®) do *finansowania w ramach programu lekowego.*

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na HER2-dodatni rak piersi. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy obecnie refundowanych terapii teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Enhertu®. [redacted]. W konsekwencji finansowanie leku Enhertu® zapewni chorym na raka piersi dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [redacted]

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

[redacted]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Enhertu® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Enhertu® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Enhertu® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.

2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2022 roku. Liczebność populacji docelowej uwzględnionej w analizie podstawowej oszacowano na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, [redacted] oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (komparatory).

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza

istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.

8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2022 do sierpnia 2024. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach Programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w wariancie:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny[1])

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

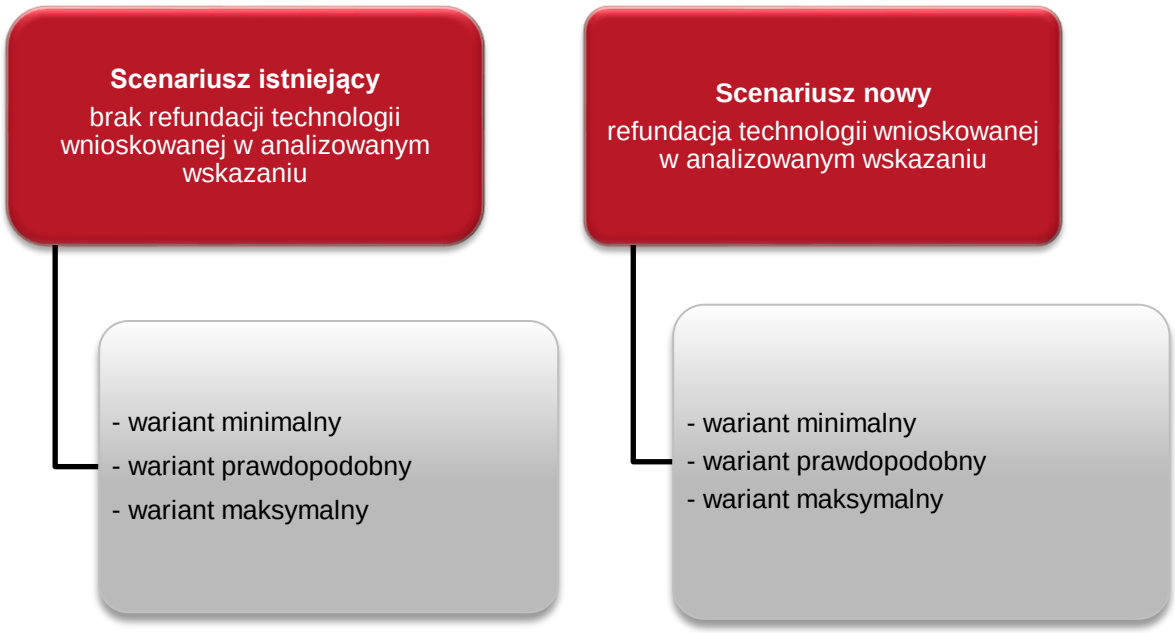
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego). W scenariuszu tym lek Enhertu® będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

[1] Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.*

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Trastuzumab derukstekan zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Lek Enhertu® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego leczenie chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C 50). Refundacja w ramach Programu lekowego umożliwia systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Enhertu® zgodnie z zapisami Programu lekowego obejmuje leczenie przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia. Są to chorzy zarówno diagnozowani de novo z przerzutami, jak i chorzy pierwotnie operacyjni, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.

Chorzy zdiagnozowani w stadium przerzutowym

Liczbę nowych zachorowań na raka piersi w Polsce oszacowano przy użyciu historycznych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999-2018. Dane archiwalne i prognozowane wartości na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce

Rok	Zachorowania
1999	11 006
2000	11 975
2001	12 228
2002	12 241
2003	11 831
2004	12 155
2005	13 483
2006	13 419
2007	14 571
2008	14 695
2009	15 864
2010	15 891
2011	16 643
2012	17 144
2013	17 286
2014	17 506
2015	18 245
2016	18 764
2017	18 667
2018	19 023
2019 (prognoza)	[redacted]
2020 (prognoza)	[redacted]
2021 (prognoza)	[redacted]
2022 (prognoza)	[redacted]
2023 (prognoza)	[redacted]

Zgodnie z danymi z badania *Kruszwicka 2015*, około 20% chorych na raka piersi jest HER2+ oraz zgodnie z *Lopez-Garcia 2020,* 20% chorych jest diagnozowanych w momencie stadium III i IV. Oszacowanie przedstawiano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Liczba chorych na raka piersi HER2+ w stadium III i IV

Parametr	Wartość
Liczba zachorowań na raka piersi w 2022 roku	[redacted]
Liczba chorych z rakiem piersi HER2+	[redacted]
Liczba chorych z rakiem piersi HER2+ przerzutowym (kwalifikacja do PL: stopień III lub IV)	[redacted]

W kolejnym kroku oszacowania wielkości populacji uwzględniono odsetek „wypadania" chorych po pierwszej linii leczenia. Biorąc pod uwagę, że [redacted] będzie kwalifikowało się do leczenia w kolejnej linii. W niniejszej analizie uwzględniono, że chorzy mogą stosować następnie trastuzumab emtanzynę lub lapatynib+kapecytabinę, a udziały pomiędzy tymi substancjami w drugiej linii leczenia oszacowano zgodnie z udziałami nowych chorych włączanych do leczenia w Programie lekowym B.9, tj. [redacted] [*Statystyki NFZ*]. Następnie, w kolejnej linii leczenia chorzy mogą zastosować terapię trastuzumabem emtanzyną lub lapatynib+kapecytabinę o ile nie były stosowane w poprzedniej linii. Zgodnie z opinią eksperta klinicysty, przytoczoną w *AWA Kadcyla 2019*, spośród chorych leczonych w drugiej linii, leczenie w trzeciej linii otrzyma szacunkowo 50,0% chorych. Chorzy mogą być leczeni w ramach Programu lekowego do 3. linii leczenia anty-HER2 przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, zatem w 4. linii mogą obecnie jedynie zastosować chemioterapię. Ze względu na wysokie zaawansowanie choroby założono, że [redacted]

Tabela 3.

[redacted]

Chorzy, którzy stosowali leczenie przedoperacyjne

Zgodnie ekspertyzą lekarza klinicysty przedstawioną w *AWA Kadcyla 2020* szacuje się, że ok. 1250 chorych (między 1 000 a 1 500) kwalifikuje się do Programu Lekowego B.9 po leczeniu operacyjnym. [redacted]

[redacted]

Tabela 4.

[redacted]

Zatem, podsumowując powyższy wykres widać, że w przypadku populacji chorych leczonych okołooperacyjnie możliwe są dwie ścieżki leczenia chorych, tj. otrzymanie najpierw terapii PERT+TRA+DOC lub TRA+Chemo, a następnie leczenie T-DM1/LAP+KAP, bądź otrzymanie od razu terapii T-DM1/LAP+KAP.

Poniżej przedstawiono dwie możliwe ścieżki leczenia chorych po leczeniu okołooperacyjnym.

Tabela 5.

[redacted]

Tabela 6.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]. Należy zauważyć, że na podstawie danych z NFZ można oszacować miesięczną liczbę chorych rozpoczynających leczenie daną substancją stosowaną w ramach programu lekowego. Jednakże ze względu na fakt, że dane dla T-DM1 są widoczne dopiero od stycznia 2020 to należy się spodziewać, że zarówno trend jak i liczba włączanych chorych na to leczenie może być zakłócona, a w kolejnych latach będzie kształtować się inaczej.

Tabela 7.
Liczba chorych włączanych do Programu lekowego B9 na podstawie Statystyk NFZ

Substancja	sty	lut	mar	Kwi	maj	cze	lip	sie	wrz	paź	lis	gru	SUMA
LAP	26	26	22	24	21	15	30	22	24	21	23	25	**279**
T-DM1	105	71	65	50	49	54	40	43	39	44	40	46	**646**

[redacted]

[2] https://ascopost.com/issues/january-25-2020/six-year-aphinity-trial-update/

[redacted]

Tabela 8.
Liczba nowych chorych stosująca T-DM1 i LAP+KAP stosowana do korekty oszacowania chorych z danych epidemiologicznych

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

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej. [redacted]

Tabela 9.
Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

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

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Enhertu® zgodnie z zapisami Programu lekowego obejmuje leczenie przerzutowego raka piersi w drugiej, trzeciej lub czwartej linii leczenia.

Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

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

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

[redacted]

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

[redacted]

Tabela 11.
Rozkład czasu leczenia chorych w ramach programu wczesnego dostępu do leku

[redacted]

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Enhertu® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

[redacted] Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu miesięcznym w wariancie prawdopodobnym

[redacted]

W poniżej tabeli przedstawiono średnie roczne udziały przejmowania rynku przez T-DXD.

Tabela 13.
Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie prawdopodobnym

[redacted]

[redacted]

Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu

[redacted]

W poniżej tabeli przedstawiono średnie roczne udziały przejmowania rynku przez T-DXD.

Tabela 15.
Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie minimalnym

[redacted]

[redacted]

[redacted] Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu miesięcznym w wariancie maksymalnym

[redacted]

Tabela 17.
Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie maksymalnym

[redacted]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 18.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

[redacted]

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

[redacted]

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 19.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

[redacted]

[redacted]

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enhertu®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, trastuzumab derukstekan podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 5,4 mg/kg raz na 3 tygodnie.

TRASTUZUMAB EMTANZYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kadcyla®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, trastuzumab emtanzyna podawany jest we wlewie dożylnym w dawce 3,6 mg/kg raz na 3 tygodnie.

WINORELBINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych: Navelbine®*, *Neocitec®*, *Vinorelbine Accord®* określono, że w monoterapii dorosłych z rakiem piersi, winorelbina podawana jest we wlewie dożylnym w dawce tygodniowej wynoszącej zwykle 25-30 mg/m2. W analizie uwzględniono dawkę 30 mg/m^2 tygodniowo.

KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Capecitabine Accord®*, *Capecitabine Glenmark®*, *Ecansya®*, *Xeloda®* określono, że w terapii dorosłych z rakiem piersi, kapecytabina podawana jest monoterapii w dawce 1250 mg/m^2 w schemacie: dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Schemat powtarzany jest co 3 tygodnie

LAPATYNIB+KAPECYTABINA

Na podstawie *Charakterystyki Produktów Leczniczych Tyverb®* określono, że w terapii dorosłych z rakiem piersi, lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną podawany jest doustnie w dawce wynoszącej 1250 mg raz na dobę, w leczeniu ciągłym, przy czym zalecana dawka kapecitabiny wynosi 2000 mg/m^2. raz na dobę podawaną w dniach 1-14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Schemat powtarzany jest co 3 tygodnie.

2.6.1. Ceny leków

TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1

[redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 20.).

TRASTUZUMAB EMTANZYNA

Trastuzumab emtanzyna jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

LAPATYNIB

Lapatynib jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

WINORELBINA

Winorelbina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

KAPECYTABINA

Kapecytabina jest obecnie finansowana w katalogu leków stosowanych w chemioterapii i wydawana jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 20.
Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Lapatynib	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	140 szt.	5 979,16	6 457,49	6 780,36	6 780,36
Lapatynib	Tyverb, tabl. powl., 250 mg	70 szt.	2 989,58	3 228,75	3 390,19	3 390,19
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	7 186,00	7 760,88	8 148,92	8 148,92
Trastuzumabum emtansinum	Kadcyla, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. proszku	11498,00	12 417,84	13038,73	13 038,73
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	490,00	529,20	555,66	226,80
Winorelbina	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	2 450,00	2 646,00	2 778,30	1 134,00
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	500,00	540,00	567,00	226,80
Winorelbina	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1 190,00	1 285,20	1 349,46	1 134,00
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	30,00	32,40	34,02	22,68
Winorelbina	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	150,00	162,00	170,10	113,40
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	20,00	21,60	22,68	22,68
Winorelbina	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	100,00	108,00	113,40	113,40

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	120,00	129,60	136,08	136,08
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	180,00	194,40	204,12	204,12
Winorelbina	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	480,00	518,40	544,32	544,32
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	161,66	174,59	183,32	136,08
Winorelbina	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	242,48	261,88	274,97	204,12
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	69,00	74,52	78,25	68,04
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	138,00	149,04	156,49	136,08
Kapecytabina	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	400,00	432,00	453,60	453,60
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	69,90	75,49	79,26	68,04
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	466,00	503,28	528,44	453,60
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	105,00	113,40	119,07	68,04
Kapecytabina	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	700,00	756,00	793,80	453,60
Kapecytabina	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	542,00	585,36	614,63	453,60

W analizie uwzględniano koszty komparatorów w przeliczeniu za 1 mg substancji raportowane w komunikatach DGL oraz w Sprawozdaniach NFZ, które są niższe od oficjalnych cen publikowanych na Wykazie leków refundowanych (jest to szczególnie zauważalne w przypadku trastuzumabu emtanzyny). Tabelaryczne zestawienie przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt 1 mg (PLN)
Trastuzumab emtanzyna	42,56
Lapatynib	0,19
Kapecytabina	0,004
Winorelbina w postaci koncentratu do infuzji	2,04*
Winorelbina w kapsułkach	5,79

*w analizie konserwatywnie przyjęto niższy koszt winorelbiny w postaci koncentratu do infuzji

2.6.2. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Zatem ostatecznie uwzględniono średnie roczne koszty terapii chorych, którzy mogli rozpocząć terapię w każdym cyklu danego roku z modeli ekonomicznych. Takie podejście odzwierciedla równomierną zachorowalność (i rozpoczęcie terapii przez chorych) w ciągu roku. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii.

2.6.3. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego, w ujęciu rocznym zaprezentowano poniżej. Ze względu na zestawienie wyników z dwóch różnych modeli ekonomicznych koszt leczenia trastuzumebem derukstekanem jest różnicowany w zależności od komparatora, co odzwierciedla etap zaawansowania leczenia, tj. linię leczenia w której lek będzie stosowany, co wpływa na estymowaną długość leczenia. W celu nie dublowania kosztów, ze względu za niezależne uwzględnianie kolejnych terapii w ramach ścieżek leczenia chorych, nie naliczano kosztów kolejnych linii leczenia generowanych w modelach ekonomicznych. Dodatkowo, koszty opieki paliatywnej zostały naliczone tylko dla porównania T-DXd vs WIN/KAP uznając, że zgodnie z przedstawianymi w poprzednich rozdziałach możliwymi ścieżkami leczenia, nie jest zasadne uwzględnianie tych kosztów na poprzednich liniach leczenia.

W załączniku zestawiono tabele z całkowitymi kosztami różniącymi modelowanymi z Analizy Ekonomicznej, zaś poniżej zestawiono uśrednione koszty uwzględniane w oszacowaniach, tzn. średnie koszty chorych zakładając równomierny rozkład rozpoczynania leczenia w ciągu całego roku.

Tabela 22.
Średnie całkowite koszty chorych rozpoczynających leczenie w ciągu całego roku (PLN)

[redacted]

Tabela 23.

[redacted]

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2022 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. [redacted]

[redacted]

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 25.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 2.

[redacted]

3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. e*xtreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Testowane parametry i ich zakres przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 26.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego

[redacted]

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Nieresekcyjny lub przerzutowy rak piersi jest nieuleczalny, a terapia ma na celu jedynie zatrzymanie postępu choroby, przedłużenie życia oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia tak długo, jak to możliwe. Leczenie trwa tak długo, jak jest skuteczne. Historycznie u chorych z podtypem HER2+ występowało gorsze rokowanie niż w przypadku chorych z rakiem piersi HER2-ujemnym, ale wprowadzenie terapii celowanej na HER2 poprawiło przeżycie w tej grupie chorych. Jednak obecnie w ramach Programu lekowego leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50) w przypadku raka przerzutowego chorzy mogą otrzymać nie więcej niż 3 linie leczenia. Przerzutowy rak piersi HER2+ jest chorobą agresywną, a u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej rokowanie w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie jest niekorzystne. W przypadku przerzutowego raka piersi progresja po leczeniu pierwszej linii stanowi czynnik rokowniczy krótszego czasu przeżycia. U chorych bardziej przeleczonych szansa na odpowiedź na leczenie w kolejnej linii jest mniejsza, a szacowana mediana przeżycia chorych stosujących III linię leczenia w przerzutowym HER2+ raku piersi wynosi 3-6 miesięcu. [Analiza Problemu Decyzyjnego]. W analizowanej grupie chorych istnieje zatem wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia kolejnej, skutecznej terapii anty-HER2, które może przedłużyć przeżycie chorych przy akceptowalnej tolerancji i jakości życia.

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniownych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Skalę niezaspokojonej potrzeby pokazuje pozycjonowanie trastuzumabu derukstekanu na pierwszym miejscu wśród priorytetów

onkologicznych [MHI 2022]. Refundacja trastuzumabu derukstekanu umożliwi wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Progresywny charakter analizowanej jednostki chorobowej prowadzi do niepełnosprawności chorych. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Refundacja trastuzumabu derukstekanu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Enhertu® dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanych technologii w praktyce klinicznej.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 27.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	**Żadne**
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	**Tak**
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	**Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych**
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	**Nie**
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	

Warunek	Wartość
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	**Nie**
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	**Nie**
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	**Nie**
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	**Nie**
powodować dylematy moralne;	**Nie**
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	**Nie**
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	**Nie**
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	**Nie**
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	**Nie**
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	**Nie**
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	**Nie**
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	**Nie**

6. Założenia i ograniczenia

W analizie oszacowano populację wychodząc z różnych źródeł epidemiologicznych, jednakże ze względu na przeszacowane ostatecznej liczby chorych względem liczby chorych realnie leczonych w ramach programu lekowego B.9, uwzględniono korektę z uwzględnieniem realnych wartości raportowanych w Statystykach NFZ.

Największym ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność dotycząca wielkości populacji docelowej na różnych liniach leczenia. W ramach pracy nad niniejszym raportem starano się zebrać dane z wielu źródeł: Krajowego Rejestru Nowotworów, dane NFZ, [redacted] a także dane literaturowe i raporty publikowane na stronie AOTMiT.

[redacted]

W analizie kosztowej uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Zatem uwzględniono średnie roczne koszty terapii chorych, którzy mogli rozpocząć terapię w każdym cyklu danego roku w oparciu o koszty prezentowane w modelach

ekonomicznych. [redacted]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu trastuzumabu derukstekanu (Enhertu®) do *finansowania w ramach programu lekowego.*

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;
- etycznych i społecznych;

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych [redacted] oraz danych z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego. Analizę wykonano dla okresu 2 lat, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty związane z przepisaniem i podaniem leków.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. [redacted]

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

[redacted]

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na HER2-dodatni rak piersi. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy obecnie refundowanych terapii teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Enhertu®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii substancją skorzysta prawdopodobnie [redacted]. W konsekwencji finansowanie leku Enhertu® zapewni chorym na raka piersi dostęp do skutecznego leczenia

oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego.

Przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, wnioski z analizy nie ulegają zmianie.

[redacted]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Enhertu® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla szerokiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Enhertu® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.1. Całkowite koszty różniące z Analizy ekonomicznej

Tabela 28.
Roczne koszty różniące (PLN) dla interwencji dla porównania z T-DM1 i LAP+KAP

[redacted]

Tabela 29.
Roczne koszty różniące (PLN) dla T-DM1

[redacted]

Tabela 30.
Roczne koszty różniące (PLN) dla LAP+KAP

[redacted]

Tabela 31.
Roczne koszty różniące (PLN) dla interwencji dla porównania z chemioterapią

[redacted]

Tabela 32.
Roczne koszty różniące (PLN) dla winorelbiny

Tabela 33.
Roczne koszty różniące (PLN) dla kapecytabiny

8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Enhertu® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją trastuzumabu derukstekan może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Enhertu® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tą samą nazwę międzynarodową, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

8.1. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 34.
Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 35.
Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	n/d
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji* (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 *Ustawy o refundacji* (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)	TAK, rozdział 8.1.

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba zachorowań na raka piersi w Polsce 14

Tabela 2. Liczba chorych na raka piersi HER2+ w stadium III i IV 15

Tabela 3. [redacted] 16

Tabela 4. [redacted] 17

Tabela 5. [redacted] 18

Tabela 6. [redacted] 18

Tabela 7. Liczba chorych włączanych do Programu lekowego B9 na podstawie Statystyk NFZ 19

Tabela 8. Liczba nowych chorych stosująca T-DM1 i LAP+KAP stosowana do korekty oszacowania chorych z danych epidemiologicznych 20

Tabela 9. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana 20

Tabela 10. Populacja docelowa, wskazana we wniosku 20

Tabela 11. Rozkład czasu leczenia chorych w ramach programu wczesnego dostępu do leku 21

Tabela 12. Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu miesięcznym w wariancie prawdopodobnym 22

Tabela 13. Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie prawdopodobnym 22

Tabela 14. Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu miesięcznym w wariancie minimalnym 23

Tabela 15. Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie minimalnym 23

Tabela 16. Udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w ujęciu miesięcznym w wariancie maksymalnym 24

Tabela 17. Średnie roczne udziały przejmowania rynku technologii wnioskowanej od komparatorów w wariancie maksymalnym 24

Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana 25

Tabela 19. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 25

Tabela 20. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* (PLN) 28

Tabela 21. Koszty za 1 mg substancji uwzględnione w analizie (PLN) 31

Tabela 22. Średnie całkowite koszty chorych rozpoczynających leczenie w ciągu całego roku (PLN) 32

Tabela 23. [redacted] 33

Tabela 24. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet 34

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego 36

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego 38

Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne 40

Tabela 28. Roczne koszty różniące (PLN) dla interwencji dla porównania z T-DM1 i LAP+KAP 45

Tabela 29. Roczne koszty różniące (PLN) dla T-DM1 45

Tabela 30. Roczne koszty różniące (PLN) dla LAP+KAP 45

Tabela 31. Roczne koszty różniące (PLN) dla interwencji dla porównania z chemioterapią 45

Tabela 32. Roczne koszty różniące (PLN) dla winorelbiny 46

Tabela 33. Roczne koszty różniące (PLN) dla kapecytabiny 46

Tabela 34. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) 47

Tabela 35. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 47

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet 13

Rysunek 2. [redacted] 37

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. *Analiza ekonomiczna*, MAHTA 2022
Analiza kliniczna	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi *Analiza kliniczna*, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu dorosłych chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi. *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2022
AWA Kadcyla 2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi (ICD-10 C50)" Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.40.2018
AWA Kadcyla 2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Kadcyla (trastuzumab emtanzyna) w ramach programu lekowego: „Pooperacyjne leczenie raka piersi koniugatem trastuzumab emtanzyna (ICD-10 C50)" Analiza weryfikacyjna Nr: WS.4331.2.2020
ChPL Enhertu®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enhertu®
[redacted]	[redacted]
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8095.html
Kruszwicka 2015	Kruszwicka M., Lisiecki R., Leczenie neoadiuwantowe u chorej na HER2-dodatniego raka piersi - opis przypadku i przegląd aktualnych zaleceń. Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja 2015, tom 1, nr 3
Lopez-Garcia 2020	López-García, M.Á., Carretero-Barrio I., Pérez-Míes, B., i in., Low Prevalence of HER2-Positive Breast Carcinomas among Screening Detected Breast Cancers. Cancers 2020, 12, 1578.
MHI 2022	*Nowe terapie w leczeniu chorych na nowotwory*, Modern Healthcare Institute 2022 https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2022/01/01-raport-onkologia-2022-1.pdf
Program lekowy leczenia raka piersi	Program lekowy „Leczenia chorych na raka piersi" (ICD-10 C 50) regulowany załącznikiem B.9 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
[redacted]	[redacted]
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdania NFZ	Sprawozdanie NFZ za I połowę 2021 roku https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html
Statystyki NFZ	Internetowa baza danych NFZ https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Swain 2020	Swain SM., Baselga J., Kim SB., i in. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
von Minckwitz 2017	von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. i in., APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016