



**Enhertu[®] (trastuzumab derukstekan) w leczeniu
chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem
piersi z niską ekspresją HER2**

[Redacted]

[Redacted]

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

[Redacted]

Kraków, czerwiec 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	17
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	17
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	20
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	23
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	35
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	36
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	42
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	44
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	48
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	48
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	48
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	52
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	58
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	58
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	58
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	59
8. OGRANICZENIA ANALIZY	60
9. Dyskusja	60
10. WNIOSKI KOŃCOWE	62
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	62
12. BIBLIOGRAFIA	63
13. SPIS TABEL	69
14. SPIS RYSUNKÓW	70
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	71

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HER2	ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HER2-	Rak piersi z brakiem ekspresji genów dla HER2 (IHC0)
HER2- (wcześniejsza definicja)	Rak piersi z brakiem ekspresji lub niską ekspresją genów dla HER2 (IHC0, IHC+ lub IHC++/ISH-), tj. HER2- oraz HER2-Low wg aktualnego podziału łącznie
HER2+	Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący nadekspresję genów dla receptorów naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2; IHC+++ lub IHC++/ISH+)
HER2-Low	Rak piersi z niską ekspresją genów dla HER2 (IHC+ lub IHC++/ISH-)
HR	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HR- / HR+	ang. Hormone receptor-negative/Hormone receptor-positive; Negatywny/pozytywny status receptorów hormonalnych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IHC	ang. Immunohistochemistry; Immunohistochemia
ISH	ang. <i>In situ hybridization</i> ; Hybrydyzacja <i>in situ</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PI	ang. <i>Prediction Interval</i> ; Przedział predykcji prognozy
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
TNBC	ang. <i>Triple-negative Breast Cancer</i> ; Potrójnie ujemny rak piersi (tj. HER2- i HR-)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), [REDACTED] w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [REDACTED] [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na status receptorów hormonalnych wpływający na wybór komparatora populację docelową podzielono na dwie subpopulacje:
 - pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych (estrogenowych lub progesteronowych; HR+, ang. *Hormone receptor-possitive*) – subpopulacja z HR+ rakiem piersi (HR+/HER2-Low) lub
 - pacjentów z negatywnym statusem receptorów hormonalnych (HR-, ang. *Hormone receptor-negative*) – subpopulacja z HR- rakiem piersi (HR-/HER2-Low);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) do momentu progresji choroby, zgonu przed progresją lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. W opracowaniu uwzględniono oczekiwane w praktyce klinicznej i obserwowane w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 [120] redukcję podawanej dawki leku (tj. [REDACTED] oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi podaniami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych (I);
- wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią jednoskładnikową (subpopulacje HR+ oraz HR-) oraz ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu (Trodelvy®) wśród pacjentów z subpopulacji HR- raka piersi (C). W opracowaniu przyjęto analogiczne założenia dotyczące dawkowania, opóźnienia w przyjmowaniu kolejnych dawek i długości okresu stosowania chemioterapii jak w przypadku wnioskowanej technologii (uwzględniono informacje z badania DESTINY-Breast04); ze względu na brak dostępnych informacji na temat dawkowania w praktyce klinicznej, uwzględniono zalecane dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu [124] z redukcją podawanej dawki, opóźnieniami w podawaniu kolejnych dawek oraz długością stosowania na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii;
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a chemioterapią w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby; ang. *Progression-Free Survival*; PFS), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W związku z wynikami porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] pomiędzy wnioskowaną technologią a sacytuzumabem gowitekanu w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej między tymi lekami[41]. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu HER2-Low raka piersi ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z rakiem piersi HER2-Low nie ma możliwości stosowania trastuzumabu derukstekanu. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego analizy uwzględniono chemioterapię jednoskładnikową wśród pacjentów z subpopulacji HR+ oraz części subpopulacji pacjentów HR-, oraz stosowanie sacytuzumabu gowitekenu u większości pacjentów z subpopulacji HR-.

Analizę oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego III fazy DESTINY-Breast04, w którym porównano wnioskowaną technologię z chemioterapią jednoskładnikową - w grupie kontrolnej stosowano kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę, paklitaksel lub nab-paklitaksel [120]. Erybulina i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu [37]. Tym samym przy ocenie kosztu komparatora w analizie rozpatrywano: pominięcie erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie winorelbiny w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu z założeniem ich refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W analizie podstawowej uwzględniono wariant drugi (winorelbina w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu) za względu na fakt, iż schemat ten może być wykorzystywany w Polsce i jest zgodny z wytycznymi klinicznymi [40]. Co więcej, analogiczne podejście zostało zatwierdzone przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych (winorelbina w miejsce niedostępnych w Kanadzie opcji terapeutycznych z badania DESTINY-Breast04) [116].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach grupy limitowej, w której wnioskowana technologia jest refundowana od 1 listopada 2023 roku w leczeniu HER2+ raka piersi (grupa „1082.2, Trastuzumab derukstekan”). W chwili składania wniosku (październik 2023) żadna z refundowanych opcji terapeutycznych, finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego nie stanowi alternatywy dla wnioskowanej technologii w leczeniu raka piersi HER2-Low [37]. Aspekt ten potwierdza wpisanie wnioskowanej technologii do grupy limitowej w której Enhertu® będzie refundowany oraz do osobnej grupy limitowej względem opcji refundowanych w programie lekowym w październiku 2023 roku, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu refundowanych leków w Polsce w marcu 2024 roku [86] (dane dostępne w czerwcu 2024 roku), średniego kosztu refundowanych leków w 2023 roku [42], [43] (tylko w przypadku leków

zawierających nab-paklitaksel lub sacytuzumab gowitekan), limitu finansowania leku tamoksifenu [37] lub kosztu leku erybuliny na rynku prywatnym (przeгляд zasobów internetowych [63]; tylko analiza wrażliwości).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym przy uwzględnieniu:

- danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2020 w zakresie liczby zachorowań na raka piersi [56];
- odsetka występowania raka piersi HER2- (wg dotychczasowej definicji) w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2023 (2016-2020, populacja biała) [58], które zostały częściowo potwierdzone doniesieniami z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]);
- odsetka raka piersi HER2-Low wśród pacjentów z rakiem piersi HER2- (wg dotychczasowej definicji) określonego na podstawie syntezy ilościowej dostępnych informacji [49], [55], [60], [76], [77], [79], [80], [81], [82], [85], [87], [88], [89], [94], [95], [96], [97], [98] (■■■■■); dzięki wykorzystaniu tego parametru możliwe było określenie odsetka pacjentów z rakiem piersi HER2-Low w całej populacji pacjentów z rakiem piersi; odsetek ten wyniósł około ■■■■■);
- przyjętych okresów przeżycia pacjenta od diagnozy regionalnego i uogólnionego raka piersi do stanu klinicznego wskazanego we wniosku na podstawie struktury pacjentów włączonych do badania DESTINY-Breast04, średnich okresów stosowania leczenia raka piersi w Polsce wg danych NFZ [100] oraz mediany okresu przeżycia w stanie nawrotu nieodległego określonego na podstawie danych z grupy kontrolnej badania OlympiA [125];
- odsetka raka piersi zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania na podstawie danych KRN z 2010 i 2016 roku [56];
- odsetka pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi ■■■■■■ ■■■■■■ ustalonym na podstawie dostępnych danych ■■■■■■ wg [49]);
- odsetka pacjentów z rakiem w stadium III lub IV na poziomie ■■■■■■ wg założeń analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [99];
- założenia, że większość pacjentów spełnia pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego (odrzucono wyłącznie pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi – ■■■■■■ wg [77] oraz przyjęto, że nieodpowiedni stan sprawności i cięża lub karmienie piersią występować będzie u około ■■■■■■ pozostałych pacjentów).

Na podstawie ww. danych przeprowadzono modelowanie populacyjne mające za zadanie zidentyfikować pacjentów z subpopulacji HR+ oraz pacjentów z subpopulacji HR-, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia wnioskowaną technologią. W ramach modelowania uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski [64], zależne od wieku liczby zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względnego 5-letniego przeżycia chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-/HR+) i lokalizacji raka (miejscowy, regionalny, uogólniony) wg SEER 2023 (populacja biała, 2013-2019) [58] w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi;
- roczny wskaźnik nawrotu raka, określony na podstawie danych z badania CAB [74].

Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku oraz poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

Ustalono, że chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku wynosi:

Weryfikacja metody oceny liczebności populacji docelowej przeprowadzona dla liczebności populacji chorych z subpopulacji HR+ spełniających kryteria włączenia do leczenia cyklami w Polsce wykazała, że zastosowana metoda pozwala na określenie liczebności [redacted] od liczebności pacjentów stosujących cyklisy w 2022 i 2023 roku [43], [48].

Niemniej jednak alternatywna metoda oceny liczebności populacji docelowej zakładająca stan równowagi pomiędzy wykluczeniami a włączeniami do poszczególnych stanów klinicznych raka piersi (tj. iloczyn liczby zachorowań, odsetka pacjentów w stadium III lub IV nowotworu oraz odsetka HER2-Low raka piersi wśród wszystkich typów raka piersi) pozwoliła uzyskać zbliżone liczebności populacji docelowej ([redacted]).

Na podstawie porównania wyników modelowania dla subpopulacji HR- oraz liczby pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w 2023 roku [43] określono wykorzystanie tego leku na poziomie [redacted].

Przedstawione powyżej liczebności populacji dotyczyły aktualnej sytuacji (scenariusza istniejącego), tj. nie uwzględniały dodatkowego efektu wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia życia pacjentów, które potencjalnie mogą przełożyć się na wzrost chorobowości analizowanego stanu klinicznego już w pierwszych latach realizacji proponowanego programu lekowego.

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie trastuzumabu derukstekanu u docelowo [redacted] pacjentów z analizowanej populacji [redacted] zgodnie z analizą dotychczasowych doświadczeń wnioskodawcy z polskiego rynku sprzedaży refundowanych leków. Przyjęty stopień wykorzystania wnioskowanej technologii zgodny jest z opinią dr J. Streb dotyczącą wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu HER2+ raka piersi (średnio 50% wszystkich pacjentów) [99].

W analizie uwzględniono liniowy wzrost stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii z osiągnięciem ww. stopnia w 2. roku horyzontu czasowego (w pierwszym roku założono osiągnięcie połowy docelowego wykorzystania).

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z HER2-Low rakiem piersi, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie trastuzumabem derukstekanem w przypadku jego refundacji.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że leczenie trastuzumabem derukstekanem może rozpocząć:

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modeli decyzyjnych szczegółowo opisanych na etapie Analizy ekonomicznej [136].

Modelowanie przeprowadzone na etapie Analizy ekonomicznej [136] uwzględniało modelowanie przeprowadzone na podstawie danych z badania DESTINY-Breast04 [120]. Badanie DESTINY-Breast04 porównywało skuteczność kliniczną stosowania trastuzumabu derukstekanu z chemioterapią jednolekową. W przypadku porównania wnioskowanej technologii z sacytuzumabem gowitekanem wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time-to-Treatment Discontinuation*, TTD), PFS i OS w grupie wnioskowanej technologii. Założenie to potwierdzono w Analizie klinicznej [41], wskazując, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad sacytuzumabem gowitekanem, a wyniki porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (chemioterapię jednolekową) wskazują na nieistotną statystycznie różnicę między tymi technologiami lekowymi w zakresie PFS i OS. Tym samym, przyjęto taką samą skuteczność wnioskowanej technologii i sacytuzumabu gowitekanu.

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Dostępne dowody naukowe wskazują na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w wyniku leczenia trastuzumabem derukstekanem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z analizowanej populacji obserwowana była zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 (np. istotne przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego względem chemioterapii jednolekowej [41]), jak i w zidentyfikowanych źródłach o niższej wiarygodności [41].

Na etapie analizy ekonomicznej [136] ustalono, że leczenie z wykorzystaniem trastuzumabu derukstekanu [redacted] ale pozwalało na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Modelowanie przeprowadzone na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04 pozwoliło określić, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej pozwala prawie dwukrotnie przedłużyć średnie dalsze przeżycie pacjenta bez progresji choroby oraz o około 1/3 przedłużyć średnie dalsze przeżycie całkowite pacjenta z analizowanej populacji. Co istotne, pomimo takiej samej skuteczności klinicznej stosowania trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu wśród pacjentów z subpopulacji HR-, przyjętej na podstawie pośrednich dowodów naukowych [41], wyniki analizy ekonomicznej [136] wskazały, że [redacted]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność trastuzumabu derukstekanu wśród pacjentów z niską ekspresją genu kodującego HER2, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej względem chemioterapii przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych lub pozwoli [redacted]

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania trastuzumabu derukstekanu wymagać będą [redacted] Niemniej jednak, [redacted] będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. [redacted]

[redacted] przy poprawie wyników zdrowotnych u [redacted]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) w leczeniu chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*; receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu), [REDACTED] w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [REDACTED] [REDACTED] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na status receptorów hormonalnych, wpływający na wybór komparatora, populację docelową podzielono na dwie subpopulacje:
 - pacjentów z pozytywnym statusem receptorów hormonalnych (estrogenowych lub progesteronowych; HR+, ang. *Hormone receptor-positive*) – subpopulacja z HR+ rakiem piersi (tj. HR+/HER2-Low) lub
 - pacjentów z negatywnym statusem receptorów hormonalnych (HR-, ang. *Hormone receptor-negative*) – subpopulacja z HR- rakiem piersi (tj. HR-/HER2-Low),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) do momentu progresji choroby, zgonu przed progresją lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. W opracowaniu uwzględniono oczekiwane w praktyce klinicznej i obserwowane w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 [120] redukcje podawanej dawki leku (tj. [REDACTED] oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi podaniami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych (I);
- wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią jednoskładnikową (subpopulacje HR+ oraz HR-) oraz ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu (Trodely®) wśród pacjentów z subpopulacji

HR- raka piersi (C). W opracowaniu przyjęto analogiczne założenia dotyczące dawkowania, opóźnienia w przyjmowaniu kolejnych dawek i długości okresu stosowania chemioterapii jak w przypadku wnioskowanej technologii (uwzględniono informacje z badania DESTINY-Breast04); ze względu na brak dostępnych informacji na temat dawkowania w praktyce klinicznej, uwzględniono zalecane dawkowanie sacytuzumabu gowitekanu [124] z redukcją podawanej dawki, opóźnieniami w podawaniu kolejnych dawek oraz długością okresu stosowania na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii;

- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a chemioterapią w zakresie: długości życia bez niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby; ang. *Progression-Free Survival*; PFS), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W związku z wynikami porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41] pomiędzy wnioskowaną technologią a sacytuzumabem gowitekanem w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej między tymi lekami[41]. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu HER2-Low raka piersi ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [136].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu® pod postacią proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (100 mg trastuzumabu derukstekanu w fiolce) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 (tj. HER2-Low) [REDACTED] [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Od 1 listopada wnioskowana technologia jest refundowana w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” wśród pacjentów z HER2+ rakiem piersi.

Analizowany problem decyzyjny dotyczy więc rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia będzie objęta refundacją. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach grupy limitowej, w której będzie refundowana w leczeniu HER2+ raka piersi.

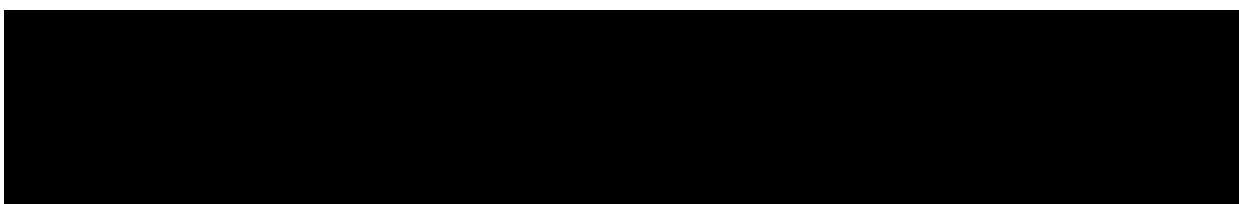
Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie dla leku Enhertu® stosowanej w leczeniu HER2+ raka piersi nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Niemniej jednak, nazwa grupy limitowej nie odnosi się do konkretnej nazwy schorzenia. Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten będzie objęty refundacją od 1 listopada br.

W odniesieniu do sytuacji z października 2023 roku należy uznać, że w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) nie były dostępne opcje terapeutyczne będące bezpośrednimi alternatywami dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Jedyne leki, które można wykorzystać w leczeniu niektórych pacjentów z populacji docelowej (tylko pacjenci z subpopulacji HR-) jest objęty refundacją w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) Funduszu Medycznego. Niemniej jednak, wnioskowana technologia stanowi nowatorski lek o wskazaniach obejmujących ściśle sprecyzowaną populację chorych; wnioskowana technologia nie jest refundowana w ramach innych mechanizmów niż program lekowy i na tej podstawie kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej niż aktualnie refundowane opcje terapeutyczne raka piersi.

Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej względem schematów leczenia refundowanych do listopada 2023 roku, ale tej samej, w której wnioskowana technologia jest refundowana w leczeniu HER2+ raka piersi od 1 listopada 2023 roku zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Enhertu®
Substancja czynna	<i>Trastuzumabum deruxtecanum</i>
Kod ATC	L01FD04 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	18 stycznia 2021 (EU/1/20/1508/001)
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania	1 fiolka 100 mg
Kod(y) GTIN	04260161043629
DDD / PDD	Brak [33]; PDD: nie dotyczy (jedyny lek w grupie limitowej; brak wpływu DDD/PDD na wysokość limitu finansowania)
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny / przedstawiciel – dystrybutor	Daiichi Sankyo Europe GmbH / AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca od 1 listopada br., „1082.2, Trastuzumab derukstekan”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
	[REDACTED]

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie wnioskowanej technologii oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu raka piersi [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Uwzględniono stosowanie trastuzumabu derukstekanu [REDACTED] podawanej co 21 dni do momentu progresji choroby, zgonu przed progresją lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. Do oceny okresu stosowania

leku (od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia) wykorzystano informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time-to-Treatment Discontinuation*, TTD) z badania DESTINY-Breast04 [120] (szczegóły w rozdziale 3.5.1. Analizy ekonomicznej [136]). Uwzględniono tym samym krótszy okres stosowania wnioskowanej technologii niż czas do progresji choroby, wynikający z zakończenia leczenia z przyczyn zdarzeń niepożądanych (dotyczy około [REDACTED] chorych z grupy badanej DESTINY-Breast04).

W opracowaniu uwzględniono oczekiwane w praktyce klinicznej i obserwowane w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 [120]: redukcję podawanej dawki leku (tj. [REDACTED] oraz opóźnienia w podawaniu kolejnych dawek (wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami leku) z przyczyn wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

Niemniej jednak w badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 zaplanowano ograniczenia w opóźnieniu podawania kolejnych dawek leków – okres od ostatniego podania nie mógł być dłuższy niż dodatkowe 28 dni. Zgodnie z informacjami uzyskanym od wnioskodawcy, [REDACTED]

[REDACTED]

Wypadkowe zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie analizy ekonomicznej [136] i uwzględniającego jako dane wejściowe: wyniki badania DESTINY-Breast04, pod postacią czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz opisanego powyżej dawkowania.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie roczne, niezdyskontowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modeli analizy ekonomicznej [136] (por. arkusz „BIA_calc” modelu).

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [136] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Enhertu® w ramach części B „*Leki stosowane w ramach programów lekowych*” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [136] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

Uwzględniona perspektywa ekonomiczna odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + pacjent).

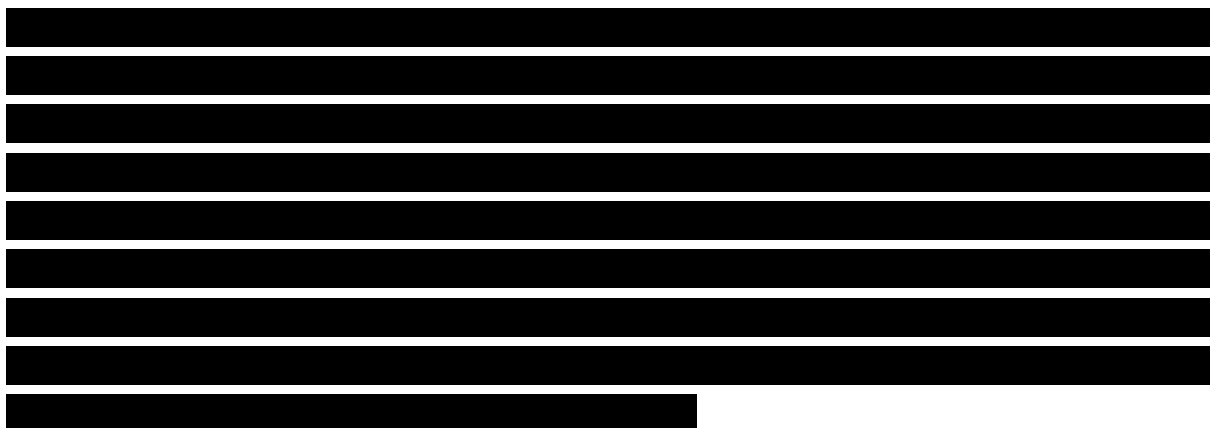
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

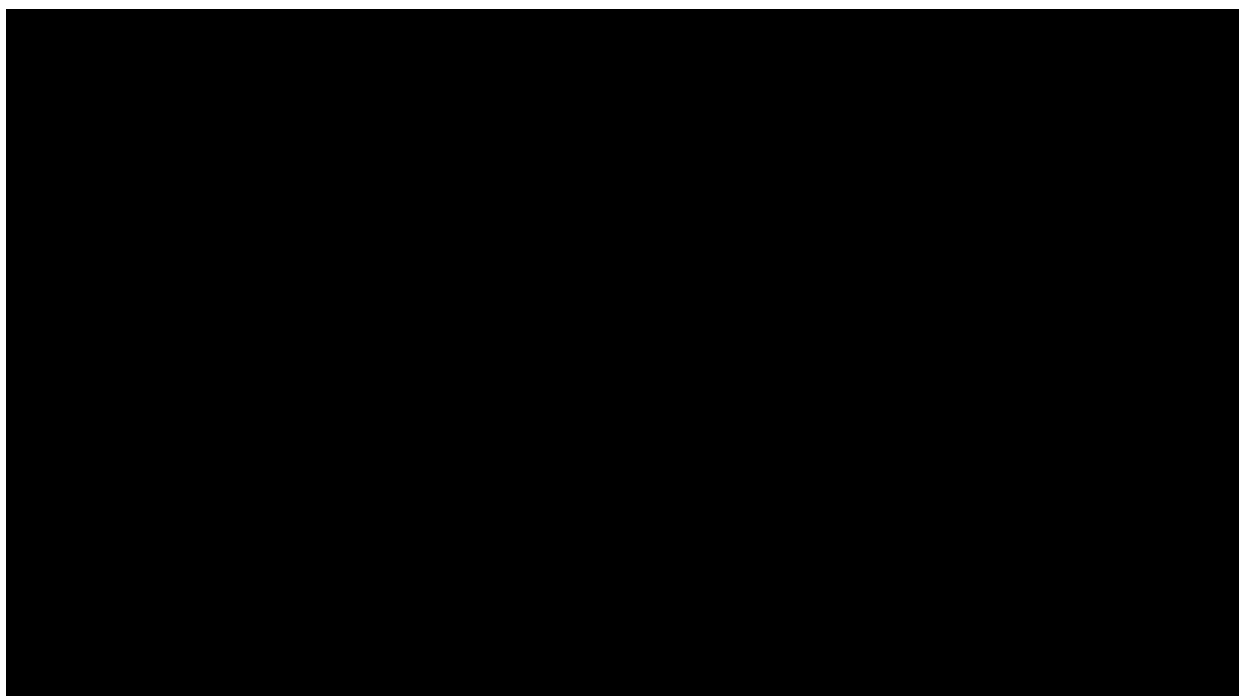
W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu

pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Enhertu® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

Można przypuszczać, że ze względu na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji oraz refundację wnioskowanej technologii w leczeniu HER2+ raka piersi od 1 listopada 2023 roku, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko – będzie to prawdopodobnie około 2 lat.





[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Powyższe oznacza, że zużycie wnioskowanej technologii w danym roku powinno się ustabilizować już w pierwszych latach realizacji proponowanego programu lekowego (w danym roku udział leku stosowanego u chorych, którzy rozpoczęli leczenie w latach poprzednich będzie znikomy) – nawet już po pierwszym roku.

O powyższym świadczy m.in. ocena liczebności populacji pacjentów leczonych w kolejnych latach niniejszej analizy (rysunek poniżej).

Zasadność przyjęcia okresu 2-letniego potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Enhertu®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Enhertu® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2024 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania trastuzumabu derukstekanu w leczeniu HER2-Low raka piersi ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z rakiem piersi, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z HER2-Low rakiem piersi nie ma możliwości stosowania trastuzumabu derukstekanu. Tym samym w ramach scenariusza istniejącego analizy uwzględniono chemioterapię jednoskładnikową wśród pacjentów z subpopulacji HR+ oraz części subpopulacji pacjentów HR-, oraz stosowanie sacytuzumabu gowitekanu u większości pacjentów z subpopulacji HR-raka piersi.

Analizę oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego III fazy DESTINY-Breast04, w którym porównano wnioskowaną technologię z chemioterapią jednoskładnikową. W badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 stosowano kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę, paklitaksel lub nab-paklitaksel w grupie kontrolnej [120]. Erybulina i nab-paklitaksel nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu [37]. Tym samym przy ocenie kosztu komparatora w analizie rozpatrywano: pominięcie erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie winorelbiny w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu; uwzględnienie erybuliny i nab-paklitakselu z założeniem ich refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W analizie podstawowej uwzględniono wariant drugi (winorelbina w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu) za względu na fakt, iż schemat ten może być wykorzystywany w Polsce i jest zgodny z wytycznymi klinicznymi [40]. Co więcej, analogiczne podejście zostało zatwierdzone przez kanadyjską agencję oceny technologii medycznych (winorelbina w miejsce niedostępnych w Kanadzie opcji terapeutycznych z badania DESTINY-Breast04) [116].

Uwzględniono stosowanie chemioterapii jednolekowej wśród wszystkich pacjentów z subpopulacji HR+ oraz u części pacjentów z subpopulacji HR- (u pozostałych – sacytuzumab gowitekan) [40].

Na podstawie porównania wyników modelowania liczebności subpopulacji HR- raka piersi (por. rozdział 2.5.2.1.) oraz liczby pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w 2023 roku [43] (315) określono wykorzystanie tego leku na poziomie [REDACTED] (szczegóły w arkuszu „BIA_dane” modelu).

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie trastuzumabu derukstekanu u docelowo [REDACTED] pacjentów z analizowanej populacji ([REDACTED]) zgodnie z analizą dotychczasowych doświadczeń wnioskodawcy z polskiego rynku sprzedaży refundowanych leków. Przyjęty stopień wykorzystania

wnioskowanej technologii zgodny jest z opinią dr J. Streb dotyczącą wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu HER2+ raka piersi (średnio 50% wszystkich pacjentów) [99]

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [136] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [136] pod postacią rocznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, „*status quo*”);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków, stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Enhertu® obejmują:

- leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2 (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, objęte refundacją od 1 listopada 2023 roku);
- leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (wskazanie numer 2 – objęte niniejszą analizą);
- leczenie dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu HER2-Low raka piersi (wskazanie 2. z listy powyżej), dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań.

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2 [redacted] zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [136]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie DESTINY-Breast04, uwzględniającego zdecydowaną większość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii [40], [41]. Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania DESTINY-Breast04).

	Wartość
Wejściowy wiek (zakres), lata	
Średnia masa ciała (zakres), kg	
Średnia powierzchnia ciała (zakres), m ²	
Odsetek kobiet	

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub do zakończenia horyzontu czasowego analizy. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [136].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [136] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta, rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego. Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2020 w zakresie liczby zachorowań na raka piersi [56];
- odsetka występowania HER2- raka piersi (wg dotychczasowej definicji) w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2023 (2016-2020, populacja biała) [58], które zostały częściowo potwierdzone doniesieniami z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]);

- odsetka HER2-Low raka piersi wśród pacjentów z HER2- rakiem piersi (wg dotychczasowej definicji) określonego na podstawie syntezy ilościowej dostępnych informacji [49], [55], [60], [76], [77], [79], [80], [81], [82], [85], [87], [88], [89], [94], [95], [96], [97], [98] (██████); dzięki wykorzystaniu tego parametru możliwe było określenie odsetka pacjentów z HER2-Low rakiem piersi w całej populacji pacjentów z rakiem piersi – wyniósł on około ██████);
- przyjętych okresów przeżycia pacjenta od diagnozy regionalnego i uogólnionego raka piersi do stanu klinicznego wskazanego we wniosku na podstawie struktury pacjentów włączonych do badania DESTINY-Breast04, średnich okresów stosowania leczenia raka piersi w Polsce wg danych NFZ [100] oraz mediany okresu przeżycia w stanie nawrotu nieodległego określonego na podstawie danych z grupy kontrolnej badania OlympiA [125];
- odsetka raka piersi zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania na podstawie danych KRN z 2010 i 2016 roku [56];
- odsetka pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi ██████████ ██████████ ustalonym na podstawie dostępnych danych (██████ wg [49]);
- odsetka pacjentów z rakiem w stadium III lub IV na poziomie ██████ wg założeń analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [99];
- założenia, że większość pacjentów spełnia pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego (odrzucono wyłącznie pacjentów z poważnymi chorobami współistniejącymi – ██████ wg [77] oraz przyjęto, że nieodpowiedni stan sprawności i cięża lub karmienie piersią występować będzie u około ██████ pozostałych pacjentów).

Na podstawie ww. danych przeprowadzono modelowanie populacyjne mające za zadanie zidentyfikować pacjentów z subpopulacji HR+ oraz pacjentów z subpopulacji HR-, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia wnioskowaną technologią. W ramach modelowania uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski [64], zależnej od wieku liczby zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względnego 5-letniego przeżycia chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-/HR+) i lokalizacji raka (miejscowy, regionalny, uogólniony) wg SEER 2023 (populacja biała, 2013-2019) [58] w celu określenia średniego rocznego ryzyka zgonu chorego na raka piersi;
- roczny wskaźnik nawrotu raka, określony na podstawie danych z badania CAB [74].

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi rozpoznanych w danym roku oraz w poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów z HER2-Low rakiem piersi. Liczebność populacji chorych na HER2+ raka piersi jak również HER2+ gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacje te stanowiły przedmiot innych wniosków o refundację Enhertu® (np. dla HER2+ raka piersi [99]).

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

W pierwszej kolejności przeprowadzono ekstrapolację liczby zachorowań na raka piersi w Polsce wg KRN [56] na horyzont czasowy analizy.

Uwzględniono model regresji liniowej – żaden z innych modeli nie stanowił istotnie lepszego dopasowania do danych KRN.

Wyniki ekstrapolacji przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „DaneBIA” modelu).

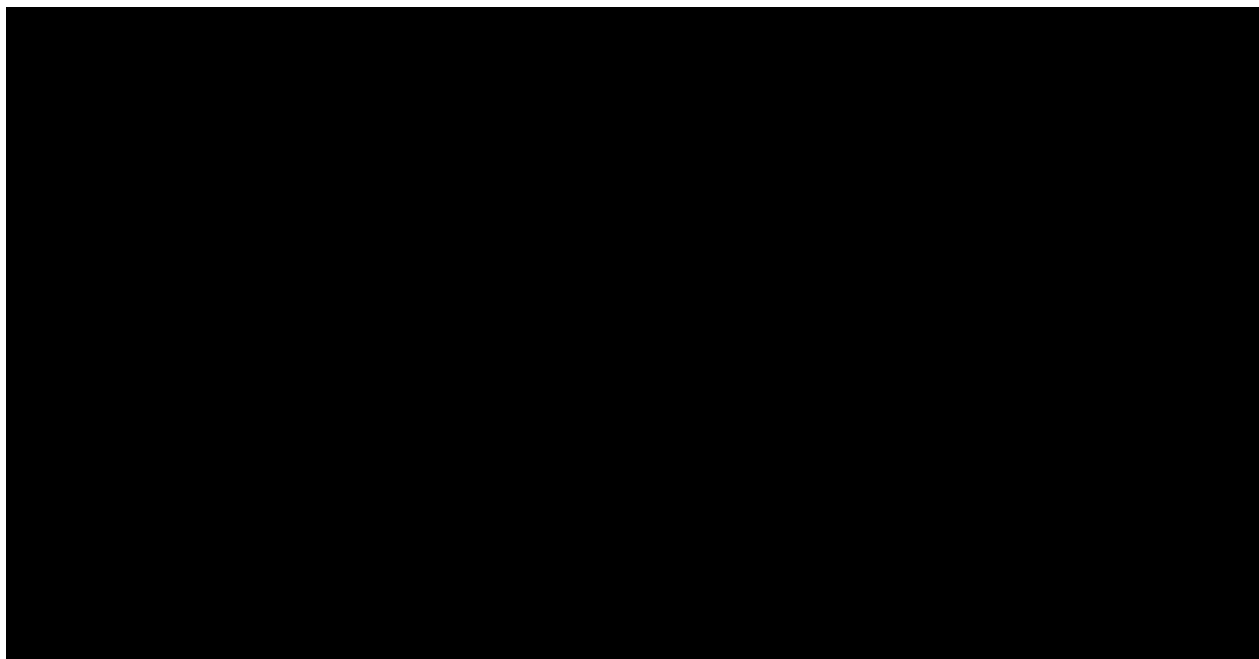


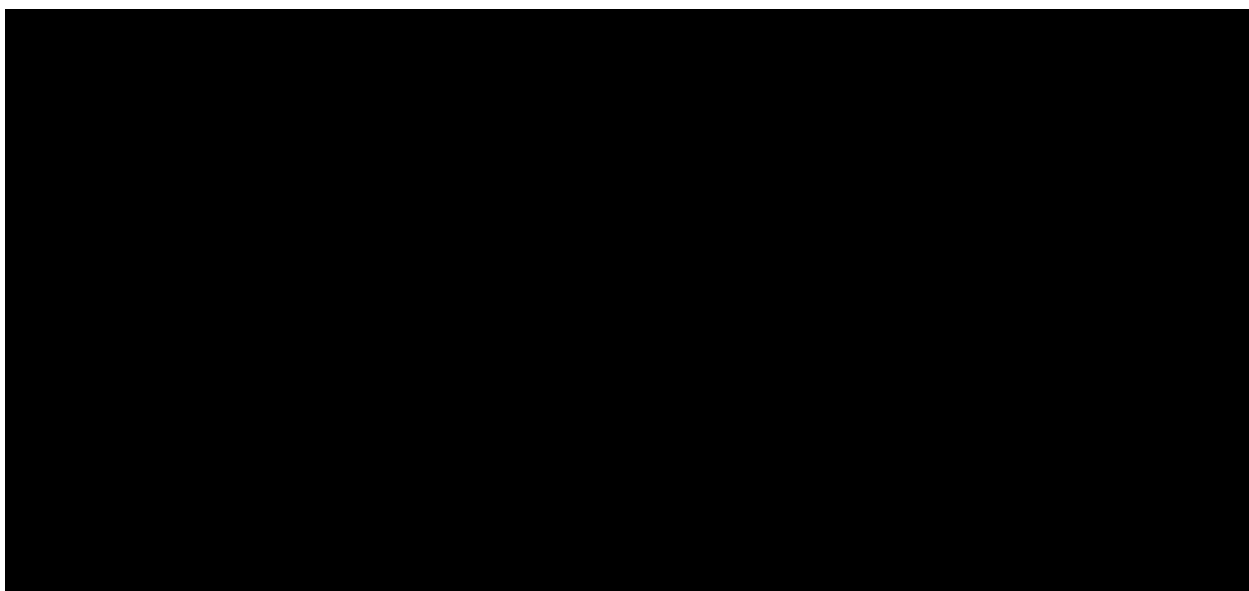
Tabela 3. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).

Rok	Średnia / dane KRN	95% LPI	95% UPI
1999	11 006	-	-
2000	11 973	-	-
2001	12 227	-	-
2002	12 241	-	-
2003	11 831	-	-
2004	12 154	-	-
2005	13 483	-	-
2006	13 419	-	-
2007	14 571	-	-
2008	14 695	-	-
2009	15 863	-	-
2010	15 891	-	-
2011	16 643	-	-
2012	17 144	-	-
2013	17 286	-	-
2014	17 506	-	-
2015	18 245	-	-
2016	18 763	-	-
2017	18 666	-	-
2018	19 023	-	-
2019	19 768	-	-
2020	17 760	-	-

Rok	Średnia / dane KRN	95% LPI	95% UPI
2021*			
2022			
2023			
2024			
2025			

* potwierdzono danymi KRN z 2021 roku, które wskazują na 21 246 zachorowań [56]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również dane NFZ na temat liczby zachorowań na raka piersi zdefiniowanych jako liczba pacjentów, u których w danym roku po raz pierwszy rozliczano świadczenia medyczne z rozpoznaniem C50 [100] (rysunek poniżej). Niemniej jednak ze względu na krótszy okres dostępnych danych (dane od 2015 roku [100]) uniemożliwiający osiągnięcie stanu równowagi w modelowaniu wariant ten należy traktować jako mało wiarygodny.



Otrzymane liczebności zachorowań w kohortach w danym roku podzielono ze względu na status HER2 i status receptorów hormonalnych. W tym celu uwzględniono odsetek występowania HER2-ujemnego raka piersi w zależności od statusu receptorów hormonalnych, określonego na podstawie danych amerykańskich z bazy SEER 2023 (2016-2020, populacja biała) [58] oraz danych z Polski (Rogoża-Janiszewska 2021 [59] i Biesaga 2021 [61]). W wariantcie prawdopodobnym uwzględniono średnią z ww. danych; wartości minimalne i maksymalne – w wariantach skrajnych.

Dane przedstawiono poniżej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
HER2- (dotychczasowa definicja), HR- (TNBC)			
HER2- (dotychczasowa definicja), HR+			

TNBC – potrójnie ujemny rak piersi (ang. *Triple Negative Breast Cancer*).

Mając na uwadze, że wnioskowane wskazanie dotyczy raka piersi w różnym stadium zaawansowania, w opracowaniu uwzględniono typowy dla danych epidemiologicznych podział rozpoznania raka na: zaawansowanego miejscowo (guz ograniczony do narządu), zaawansowanego regionalnie (zajęte regionalne węzły chłonne) i uogólnionego (przerzuty odległe) w momencie zachorowania. Wykorzystano dane KRN z 2010 i 2016 roku [56]. Niemniej jednak, ze względu na zmianę udziału raka miejscowego w czasie, przeprowadzono ekstrapolację tych danych na horyzont czasowy analizy (tabela poniżej).

	2010 [56]	2016 [56]	2023	2024	2025	Średnia 2023 – 2025
Miejscowy						
Regionalny						
Uogólniony						

* jako dopełnienie do 100%

W analizach uwzględniono średnią z udziału ekstrapolowanego na lata 2023 – 2025; dane z 2023 i dane dla 2025 uwzględniono w wariantach skrajnych.

W następnej kolejności określono odsetek występowania HER2-Low raka piersi wśród wszystkich pacjentów z HER2- rakiem piersi (dotychczasowa definicja, tj. łącznie HER2-Low oraz HER2 0).

Uwzględniono dostępne opublikowane informacje [49], [55], [60], [76], [77], [79], [80], [81], [82], [85], [87], [88], [89], [94], [95], [96], [97], [98].

Ww. informacje uwzględniono w analizie podstawowej (średnią w wariantach prawdopodobnym, a dolną i górną granicę 95% CI w wariantach skrajnych).

Na podstawie powyższych informacji określono liczbę zachorowań na raka piersi, osobno dla raka piersi HR-/HER2-Low i HR+/HER2-Low, w stanach: „miejscowy”, „regionalny” i „uogólniony”.

Następnie przeprowadzono modelowanie populacyjne mające za zadanie zidentyfikować pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach modelowania do oceny rocznego ryzyka zgonu uwzględniono:

- średnie roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej w wieku 55 - 64 lat, określone na podstawie średniego 5-letniego ryzyka zgonu kobiety z populacji generalnej Polski (0,84%) [64];
- zależną od wieku liczbę zachorowań na raka piersi w 2019 roku wg KRN [56] oraz względne 5-letnie przeżycie chorego na raka piersi (iloraz przeżycia w grupie i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi (rak piersi potrójnie ujemny lub HER2-/HR+) i lokalizacji (miejskowy, regionalny, uogólniony) [58].

Tabela 6. Względne 5-letnie przeżycie (iloraz przeżycia w grupie chorych i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi i lokalizacji [58].

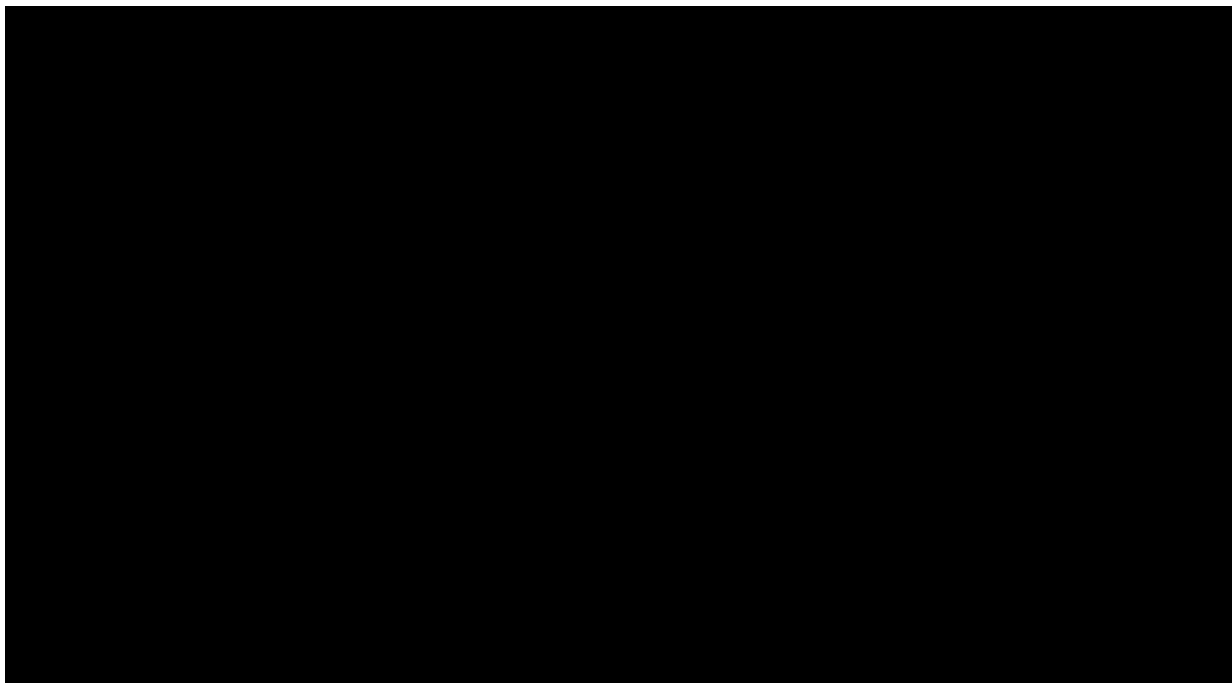
	Miejskowe stadium	Regionalne stadium	Uogólnione stadium
HR+/HER2-	100,0%	91,6%	35,8%
TNBC	92,9%	68,2%	13,2%

Na podstawie ww. wartości określono średni roczny wskaźnik przeżycia wśród pacjentów w ww. stadiach choroby i ze względu na status receptorów. Dane te posłużyły do określenia rocznego wypadkowego ryzyka zgonu w modelu populacyjnym – tabela poniżej (szczegóły w arkuszach „Set_BIA” i „BIA_dane” modelu).

	Miejskowe stadium	Regionalne stadium	Uogólnione stadium
HR+/HER2-			
TNBC			

W obliczeniach pominięto ryzyko nawrotu nieodległego („miejskowy” → „regionalny”) ze względu na zanedbywalny wpływ na liczebność populacji docelowej (zdecydowana większość nawrotów choroby w grupie kontrolnej badania OlympiAD dotyczyła nawrotów odległych [125]).

Przeprowadzono modelowanie z rocznym interwałem, które opierało się na ocenie liczby pacjentów żyjących w danym stanie klinicznym. Wykorzystano model o strukturze przedstawionej poniżej.

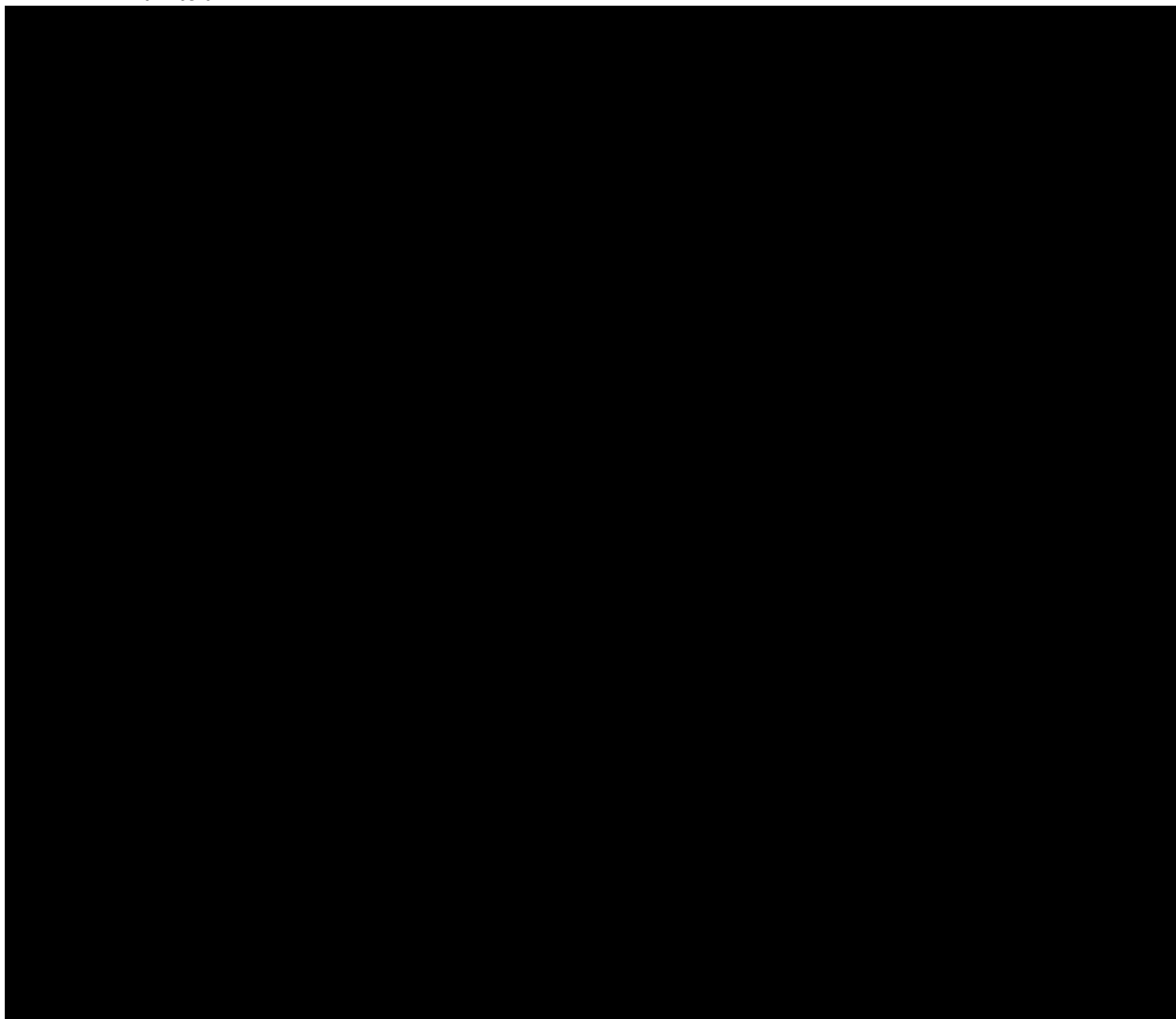


Modelowanie przeprowadzono osobno dla pacjentów z rakiem piersi HR- (HR-/HER2-Low) oraz pacjentów z HR+ rakiem piersi (HR+/HER2-Low).

W przypadku raka regionalnego i uogólnionego nadzorowano okres jaki upłynął od diagnozy tych stadiów raka poprzez wprowadzenie stanów tunelowych.



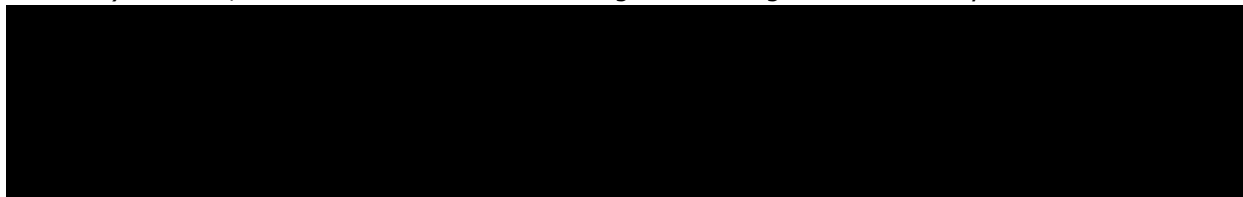
W analizie przyjęto, że:



Przy ocenie liczebności populacji docelowej założono ponadto, że: wszyscy pacjenci z ww. populacji będą mieli



Na podstawie ww. danych i przeprowadzonego modelowania populacyjnego (arkusz „BIA_mod” modelu) ustalono, że chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku wynosi:



Weryfikacja metody oceny liczebności populacji docelowej przeprowadzona dla liczebności populacji chorych z subpopulacji HR+ spełniających kryteria włączenia do leczenia cyklibami w Polsce (arkusz „Set_BIA” modelu) wykazała, że zastosowana metoda pozwala na określenie liczebności [REDACTED] od liczebności pacjentów stosujących cykliby w 2022 i 2023 roku [43], [48]. Może to sugerować, że zastosowana metoda zawyża docelowe liczebności populacji, lub wykorzystanie cyklibów jest niższe niż 100% w Polsce.

Niemniej jednak alternatywna metoda oceny liczebności populacji docelowej zakładająca stan równowagi pomiędzy wykluczeniami a włączeniami do poszczególnych stanów klinicznych raka piersi (tj. iloczyn liczby zachorowań, odsetka pacjentów w stadium III lub IV nowotworu oraz odsetka HER2-Low raka piersi wśród wszystkich typów raka piersi) pozwoliła uzyskać zbliżone liczebności populacji docelowej ([REDACTED]).

Tym samym ustalono, że liczba pacjentów z rakiem piersi, którzy mogą rozpocząć leczenie trastuzumabem derukstekanu w przypadku jego refundacji wynosi:

[REDACTED]

2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem. Potencjalne rozbieżności w definicjach nie mają istotnego wpływu na liczebność populacji docelowej [40], [41], co oznacza, że liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale zgodna jest z liczebnością populacji wedle § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]. Tym samym liczba pacjentów, która mogłaby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:

[REDACTED]

2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37].

Mając na uwadze:

- brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy teoretycznie mogą na własny koszt nabywać trastuzumab derukstekan w celu leczenia raka piersi;
- brak publicznie dostępnej informacji oraz brak takich danych sprzedażowych po stronie Wnioskodawcy dotyczących liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w ramach ratunkowego dostępu;

w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych z HER2-Low rakiem piersi, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 0 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

Wnioskowana technologia refundowana jest aktualnie w fazie wczesnego dostępu do leczenia przed objęciem refundacją wśród pacjentów z HER2+ rakiem piersi natomiast od 1 listopada wskazanie to zostało objęte refundacją. Wnioskodawca nie posiada danych umożliwiających szczegółowe określenie liczby pacjentów aktualnie stosujących trastuzumab derukstekan w poszczególnych wskazaniach. Dane NFZ za cały 2023 rok wskazuje na wykorzystanie wnioskowanej technologii u 209 pacjentów z HER2+ rakiem piersi [43].

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

W scenariuszu nowym uwzględniono stosowanie trastuzumabu derukstekanu u docelowo [REDAKTED] pacjentów z analizowanej populacji [REDAKTED] zgodnie z analizą dotychczasowych doświadczeń wnioskodawcy z polskiego rynku sprzedaży refundowanych leków. Przyjęty stopień wykorzystania wnioskowanej technologii zgodny jest z opinią dr J. Streb dotyczącą wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu HER2+ raka piersi (średnio 50% wszystkich pacjentów) [99].

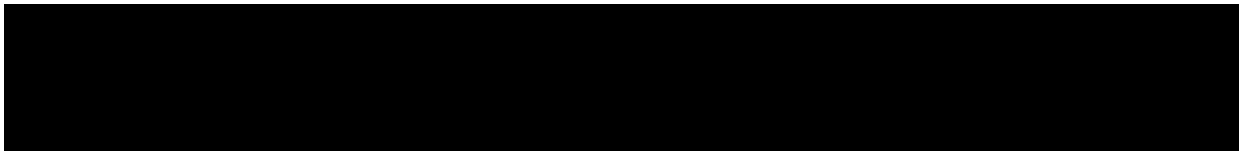
W analizie uwzględniono liniowy wzrost stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii z osiągnięciem ww. stopnia w 2. roku horyzontu czasowego (w pierwszym roku założono uzyskanie połowy docelowego wykorzystania).

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z HER2-Low rakiem piersi, którzy co roku mogą rozpocząć leczenie trastuzumabem derukstekanu w przypadku jego refundacji.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że leczenie trastuzumabem derukstekanu może rozpocząć:

[REDAKTED]

Uwzględniając wyniki modelu analizy ekonomicznej [136] określono, że w przypadku rozpoczęcia leczenia u pacjentów o liczebności jak powyżej, całkowita liczba pacjentów leczonych w proponowanym programie w danym roku wyniesie:



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu chorobowość. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami) – HER2-Low rak piersi		
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)		
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) – HER2-Low rak piersi		
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym) – HER2-Low rak piersi		

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do chemioterapii jednolekowej, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjenta i tym samym, dłuższym okresem generowania przez niego kosztów opieki, mniejszym ryzykiem progresji choroby i niższymi kosztami leczenia progresji.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zaktualizowano w czerwcu 2024 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [136]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [136] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.).

[Redacted content]

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [136]).

Tabela 10. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [136].

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)					Źródło
Dodatkowy efekt zdrowotny wnioskowanej technologii	vs chemioterapia jednolekowa: PFS, OS, TTD, wagi użyteczności, ryzyko zdarzeń niepożądanych vs sacytuzumab gowitekaniu: ryzyko zdarzeń niepożądanych					DESTINY-Breast04, porównanie pośrednie [41]
Model	Kohortowy model partycjonowanego przeżycia oparty na PFS i OS (3 główne stany) Cykl: 21 dni, korekta połowy cyklu: tak					Wytyczne AOTMiT [1]
Cena Enhertu® (100 mg)	[REDACTED]					Wnioskodawca
Dawkowanie		% w grupie chemioterapii	Planowane dawkowanie (RDI=100%)	RDI (redukcja dawki, opóźnienia)	Długość okresu leczenia	DESTINY-Breast04, założenia, ChPL Enhertu [57], ChPL Trodelvy [124]
	[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Sacytuzumab gowitekaniu	-	10 mg/kg m.c. i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Kapecytabina	20,1%	1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Erybulina	51,1%	1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Gemcytabina	10,3%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Paklitaksel	8,2%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Nab-paklitaksel	10,3%	260 mg/m ² pow. ciała i.v. co 21 dni	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Winorelbina	W miejsce erybuliny i nab-paklitakselu (61,4%)	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień	[REDACTED]	[REDACTED]	

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło		
Wyjściowa charakterystyka pacjentów	Pełna populacja badania DESTINY-Breast04 (HR+ i HR-)			
		Wartość		
	Wejściowy wiek (zakres), lata			
	Średnia masa ciała (zakres), kg			
	Średnia powierzchnia ciała (zakres), m ²			
	Odsetek mężczyzn			
		DESTINY-Breast04		
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego = wspólna (płatnik publiczny + pacjenci)	Wytyczne AOTMIT [1]		
Długość stosowania leków	Do progresji, zgonu lub zakończenia leczenia z innych przyczyn (np. zdarzenia niepożądane) Ocena na podstawie TTD z badania DESTINY-Breast04 (pacjenci HR+ i HR-)			
	Modele parametrycznego przeżycia:			
		Trastuzumab derukstekan Chemioterapia		
	Model			
Parametr skali				
Parametr kształtu				
		ChPL Enhertu® [57], DESTINY-Breast04		
Kolejne linie leczenia	u 63,1% pacjentów po progresji w grupie wnioskowanej technologii (oraz sacytuzumabu gowitekaniu) u 75,5% pacjentów po progresji w grupie chemioterapii			
		Znormalizowany odsetek z pominięciem leków		
		Grupa badana	Grupa kontrola	Dawkowanie
	Kapecytabina	19,9%	13,6%	1 250 mg/m ² pow. ciała p.o. x2 na dobę w dniach 1-14 cyklu 21-dniowego
	Erybulina	0,0%	0,0%	1,4 mg mesylanu erybuliny (1,23 mg erybuliny) na m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego
	Gemcytabina	15,4%	17,7%	1 200 mg/m ² pow. ciała i.v. w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego
	Paklitaksel	22,6%	15,0%	80 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień
	Winorelbina	11,3%	21,1%	60 mg/m ² pow. ciała i.v. co tydzień
	Fulwestrant	14,5%	14,3%	500 mg na cykl
	Epirubicyna	4,5%	4,1%	100 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl
Karboplatyna	8,6%	12,2%	400 mg/m ² pow. ciała i.v. na cykl	
			DESTINY-Breast04, założenia	

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło	
	Tamoksyfen	3,2%	2,0%	20 mg/d	
	RDI jak dla komparatora (chemioterapii jednolekowej)				
Ryzyko zgonu	OS z badania DESTINY-Breast04 + ryzyko osoby z populacji generalnej Polski [46]				
	Modele parametryczne przeżycia:				
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia		
	Model				
	Parametr skali				
	Parametr kształtu				
Ryzyko progresji choroby	Modele parametryczne przeżycia:				
		Trastuzumab derukstekan	Chemioterapia		
	Model				
	Parametr skali				
	Parametr kształtu				
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które występowały w badaniu DESTINY-Breast04 z częstotliwością wynoszącą co najmniej 2% w którejś z ramion badania oraz takie które są uznane za związane ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu				
		Trastuzu mab derukstekan	Chemioterapia	Sacytuzu mab gowitekanu	
	Zmniejszona liczba neutrofilii	7,60%	27,90%	51,16%	
	Niedokrwistość	30 (8,1%)	8 (4,7%)	7,75%	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	24 (6,5%)	33 (19,2%)	10,08%	
	Zmniejszona liczba płytek krwi	19 (5,1%)	1 (0,6%)	0,78%	
	Gorączka neutropeniczna	0,30%	2,30%	5,81%	
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0,00%	4,10%	0,00%	
	Mdłości	17 (4,6%)	0 (0%)	2,71%	
	Neuropatia obwodowa	0,00%	2,30%	0,00%	
	Zmniejszony apetyt	9 (2,4%)	2 (1,2%)	1,55%	
	Zmęczenie	28 (7,5%)	8 (4,7%)	3,10%	
	Astenia	1,90%	2,90%	0,78%	
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	12 (3,2%)	14 (8,1%)	0,00%	
Zwiększona transaminaza asparaginianowa	3,20%	4,70%	0,00%		
Śródmiąższowa choroba płuc	12,10%	0,60%	0,00%		
	DESTINY-Breast04, ASCENT [41]				

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło																																																
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	5,10%	0,00%	0,00%																																																	
	Zmniejszona liczba limfocytów	5,10%	2,90%	0,00%																																																	
	Zwiększone transferaza gamma-glutamylowa	1,90%	2,90%	0,00%																																																	
	Neutropenia	6,20%	12,80%	0,00%																																																	
Koszt leków	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna</th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt jednostkowy</th> <th>Źródło</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Capecitabine</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,0028 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Eribulin</i></td> <td>1 mg</td> <td>2 511,3636 PLN</td> <td>2 100 PLN za 0,88 mg erybuliny (nierefundowany) [63]</td> </tr> <tr> <td><i>Gemcitabine</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,0493 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Paclitaxel</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,3624 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Nab-paclitaxel</i></td> <td>1 mg</td> <td>7,3100 PLN</td> <td>Inne wskazanie [42], [43]</td> </tr> <tr> <td><i>Sacituzumab govitecan</i></td> <td>1 mg</td> <td>19,2757 PLN</td> <td>[42], [43]</td> </tr> <tr> <td><i>Vinorelbine</i></td> <td>1 mg</td> <td>2,0398 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Fulvestrant</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,4161 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Epirubicin</i></td> <td>1 mg</td> <td>1,9496 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Carboplatin</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,2174 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td><i>Tamoxifen</i></td> <td>1 mg</td> <td>0,0252 PLN</td> <td>1036,0, Tamoxifenum [37]</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy	Źródło	<i>Capecitabine</i>	1 mg	0,0028 PLN	[86]	<i>Eribulin</i>	1 mg	2 511,3636 PLN	2 100 PLN za 0,88 mg erybuliny (nierefundowany) [63]	<i>Gemcitabine</i>	1 mg	0,0493 PLN	[86]	<i>Paclitaxel</i>	1 mg	0,3624 PLN	[86]	<i>Nab-paclitaxel</i>	1 mg	7,3100 PLN	Inne wskazanie [42], [43]	<i>Sacituzumab govitecan</i>	1 mg	19,2757 PLN	[42], [43]	<i>Vinorelbine</i>	1 mg	2,0398 PLN	[86]	<i>Fulvestrant</i>	1 mg	0,4161 PLN	[86]	<i>Epirubicin</i>	1 mg	1,9496 PLN	[86]	<i>Carboplatin</i>	1 mg	0,2174 PLN	[86]	<i>Tamoxifen</i>	1 mg	0,0252 PLN	1036,0, Tamoxifenum [37]				[37], [42], [43], [63], [86]
	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostkowy	Źródło																																																	
	<i>Capecitabine</i>	1 mg	0,0028 PLN	[86]																																																	
	<i>Eribulin</i>	1 mg	2 511,3636 PLN	2 100 PLN za 0,88 mg erybuliny (nierefundowany) [63]																																																	
	<i>Gemcitabine</i>	1 mg	0,0493 PLN	[86]																																																	
	<i>Paclitaxel</i>	1 mg	0,3624 PLN	[86]																																																	
	<i>Nab-paclitaxel</i>	1 mg	7,3100 PLN	Inne wskazanie [42], [43]																																																	
	<i>Sacituzumab govitecan</i>	1 mg	19,2757 PLN	[42], [43]																																																	
	<i>Vinorelbine</i>	1 mg	2,0398 PLN	[86]																																																	
	<i>Fulvestrant</i>	1 mg	0,4161 PLN	[86]																																																	
	<i>Epirubicin</i>	1 mg	1,9496 PLN	[86]																																																	
<i>Carboplatin</i>	1 mg	0,2174 PLN	[86]																																																		
<i>Tamoxifen</i>	1 mg	0,0252 PLN	1036,0, Tamoxifenum [37]																																																		
Koszt monitorowania	Chemioterapia: 93,28 PLN/cykl (5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” co 2 miesięcy) Program lekowy – Sacytuzumab gowitekan: 5.08.08.0000184 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem sacytuzumabu gowitekanu” (4 845,00 PLN/rok) Program lekowy – Wnioskowana technologia: 5.08.08.0000014 „Diagnostyka w programie leczenia przerzutowego HER2+ raka piersi” (3 273,00 PLN/rok)				[72], [99]																																																
Koszt podawania	Leki doustne: 5.08.05.0000172 „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”, 313 PLN/cykl Chemioterapia dożylna: 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” (557 PLN za dzień podania) Program lekowy – Sacytuzumab gowitekanu: „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania) Program lekowy – Wnioskowana technologia: pierwsze podanie - „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN za dzień podania); kolejne podawania - 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 PLN za dzień podania				[70], [71], [99], założenia																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Koszt (NFZ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zmniejszona liczba neutrofilii</td> <td>75,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>			Koszt (NFZ)		Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN	[65], [66], http://jgp.uhc.com.pl , [99], założenia																																													
Koszt (NFZ)																																																					
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00 PLN																																																				

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło
Koszt leczenia zdarzeń nie pożądanых	Niedokrwistość	417,00 PLN	
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	75,00 PLN	
	Zmniejszona liczba płytek krwi	75,00 PLN	
	Gorączka neutropeniczna	9 862,00 PLN	
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	44,00 PLN	
	Mdłości	1 830,00 PLN	
	Neuropatia obwodowa	1 771,00 PLN	
	Zmniejszony apetyt	75,00 PLN	
	Zmęczenie	75,00 PLN	
	Astenia	75,00 PLN	
	Zwiększona aminotransferaza alaninowa	75,00 PLN	
	Zwiększona transaminaza asparaginianowa	75,00 PLN	
	Śródmiąższowa choroba płuc	1 602,00 PLN	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory	2 952,00 PLN	
	Zmniejszona liczba limfocytów	75,00 PLN	
Zwiększone transferaza gamma-glutamylowa	75,00 PLN		
Neutropenia	2 988,00 PLN		
Koszt dodatkowej opieki medycznej	Stan „PFS”: 183,64 PLN/cykl Stan „Progresja”: 142,42 PLN/cykl	Model oryginalny (dane brytyjskie), [132], [133], Katalogi NFZ [29], [64], [65], założenia	
Koszt opieki końca życia	446,71 PLN/zgon	[99], założenia	

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację grup pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku oraz zużycia danego zasobu medycznego w danym roku (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie) i

jego kosztu jednostkowego, pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego, przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [136].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [136] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

Przykładowo, koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12. miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13. a 24. miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modeli Analizy ekonomicznej [136].

Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie, dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią w 1. roku horyzontu czasowego analizy ($P_{rok.1}$), określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.: $P_{rok.1} \cdot Z_{1-12}$;
- w roku 2.: $P_{rok.1} \cdot Z_{13-24}$.

Dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego (w liczbie $P_{rok.2}$) koszt wnioskowanej technologii wynosi:

- w roku 1.: 0;
- w roku 2.: $P_{rok.2} \cdot Z_{1-12}$.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla pozostałych kategorii kosztów.

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do obserwacji na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA. W praktyce pacjent może być włączany do programu w każdym momencie w zależności od momentu diagnozy stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Powyższe założenie nieznacznie zwyża wydatki na wnioskowane leczenie w pierwszym roku analizy, ale nie powinno mieć istotnego wpływu na wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego BIA.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 11. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Zachorowania na raka piersi			
1999	11 006	11 006	11 006
2000	11 973	11 973	11 973
2001	12 227	12 227	12 227
2002	12 241	12 241	12 241
2003	11 831	11 831	11 831
2004	12 154	12 154	12 154
2005	13 483	13 483	13 483
2006	13 419	13 419	13 419
2007	14 571	14 571	14 571
2008	14 695	14 695	14 695
2009	15 863	15 863	15 863
2010	15 891	15 891	15 891
2011	16 643	16 643	16 643
2012	17 144	17 144	17 144
2013	17 286	17 286	17 286
2014	17 506	17 506	17 506
2015	18 245	18 245	18 245
2016	18 763	18 763	18 763

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2017	18 666	18 666	18 666
2018	19 023	19 023	19 023
2019	19 768	19 768	19 768
2020	17 760	17 760	17 760
2021			
2022			
2023			
2024			
2025			
Założenia modelowania			
Liczba miesięcy od diagnozy uogólnionego raka do włączenia do leczenia Enhertu®			
Liczba miesięcy od diagnozy regionalnego raka do włączenia do leczenia Enhertu®			
Odsetek pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wśród chorych z regionalnym rakiem po ww. okresie			
Roczne, obserwowane ryzyko zgonu			

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Roczny wskaźnik nawrotu/progresji do uogólnionego raka			

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [136] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 10.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

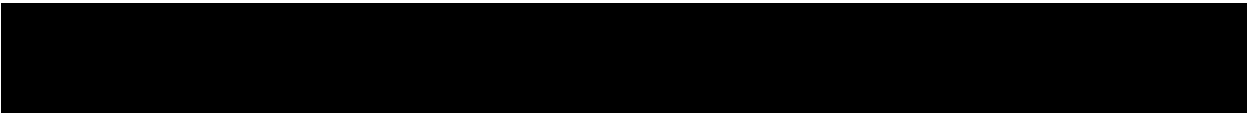
nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		prawdopodobny
SA 01			minimalny
SA 02			maksymalny
SA 03	Zachorowania wg danych NFZ		prawdopodobny
SA 04			minimalny
SA 05			maksymalny
SA 06	100% wykorzystanie Enhertu (teoretyczny scenariusz)		prawdopodobny
SA 07			minimalny
SA 08			maksymalny
SA 09	Okres od diagnozy raka do włączenia do populacji docelowej	-12 miesięcy	prawdopodobny
SA 10		+12 miesięcy	prawdopodobny
SA 11	Charakterystyki pacjentów (wiek, % kobiet, masa ciała, pow. ciała): 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 12		95% UCI	prawdopodobny
SA 13	Pomiń erybulinę i nab-paklitaksel		prawdopodobny
SA 14	Uwzględnij winorelibinę w miejsce erybuliny i nab-paklitakselu		prawdopodobny
SA 15	Uwzględnij erybulinę (koszt, rynek prywatny [63]) i nab-paklitaksel (cena wg [42], [43])		prawdopodobny
SA 16	RDI dla Enhertu uwzględniający redukcję dawki i opóźnienia w badaniu DB04		prawdopodobny
SA 17	Brak bazowego ryzyka zgonu (populacja generalna)		prawdopodobny
SA 18	Brak korekty połowy cyklu		prawdopodobny
SA 19	Z kosztem niewykorzystanej części fiolki/ampułki		prawdopodobny
SA 20	CADTH: długość leczenia (TTD) na poziomie PFS		prawdopodobny
SA 21	Koszt zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100% (pominięty)	prawdopodobny
SA 22		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 23	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 24		95% UCI	prawdopodobny
SA 25	Koszt podawania i monitorowania leczenia: ±100%	-100% (pominięty)	prawdopodobny
SA 26		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny

nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 27	Koszt komparatorów, leków kolejnej linii: ±25%	-25%	prawdopodobny
SA 28		+25%	prawdopodobny
SA 29	Koszty jednostkowe - opieka w stanach: ±100%	-100% (pominięty)	prawdopodobny
SA 30		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 31	Koszty jednostkowe - opieka końca życia: ±100%	-100% (pominięty)	prawdopodobny
SA 32		+100% (dwukrotnie wyższy)	prawdopodobny
SA 33	Zużycie zasobów opieki w stanach: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 34		95% UCI	prawdopodobny
SA 35	% leczonych w kolejnych liniach: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 36		95% UCI	prawdopodobny
SA 37	CADTH: % leczonych w kolejnych liniach = 80,3%		prawdopodobny
SA 38	Pominięcie kosztu kolejnych linii		prawdopodobny
SA 39	Alternatywne rozkłady OS		prawdopodobny
SA 40			prawdopodobny
SA 41			prawdopodobny
SA 42			prawdopodobny
SA 43			prawdopodobny
SA 44			prawdopodobny
SA 45			prawdopodobny
SA 46			prawdopodobny
SA 47	Alternatywne rozkłady PFS		prawdopodobny
SA 48			prawdopodobny
SA 49			prawdopodobny
SA 50			prawdopodobny
SA 51			prawdopodobny
SA 52			prawdopodobny
SA 53			prawdopodobny
SA 54			prawdopodobny
SA 55	Alternatywne rozkłady TTD - Enhertu®		prawdopodobny
SA 56			prawdopodobny
SA 57			prawdopodobny
SA 58			prawdopodobny
SA 59			prawdopodobny
SA 60			prawdopodobny
SA 61			prawdopodobny
SA 62			Alternatywne rozkłady TTD - chemioterapia
SA 63	prawdopodobny		
SA 64	prawdopodobny		
SA 65	prawdopodobny		
SA 66	prawdopodobny		
SA 67	prawdopodobny		
SA 68			prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Enhertu® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.



Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
Koszt chemioterapii (analizowane wskazanie)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Trodelvy®	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania i monitorowania	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
	Rok 2			
Koszt chemioterapii (analizowane wskazanie)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Trodelvy	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania i monitorowania	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
Koszt chemioterapii (analizowane wskazanie)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Trodelvy	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania i monitorowania	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			

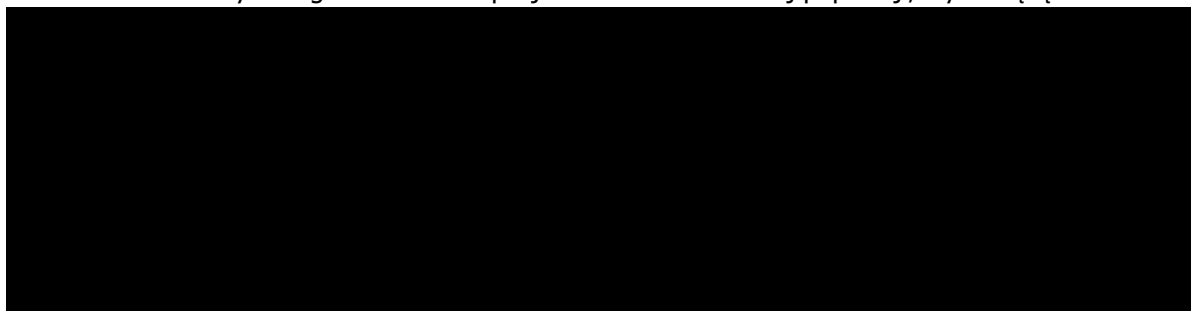
3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny



		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
	Rok 2			

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® (trastuzumab derukstekan) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze [REDACTED] [REDACTED] przeznaczanego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:



3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów									
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 00												
SA 01												
SA 02												
SA 03												
SA 04												
SA 05												
SA 06												
SA 07												
SA 08												
SA 09												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów									
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												
SA 21												
SA 22												
SA 23												
SA 24												
SA 25												
SA 26												
SA 27												
SA 28												

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów									
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 29												
SA 30												
SA 31												
SA 32												
SA 33												
SA 34												
SA 35												
SA 36												
SA 37												
SA 38												
SA 39												
SA 40												
SA 41												
SA 42												
SA 43												



Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów									
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 44												
SA 45												
SA 46												
SA 47												
SA 48												
SA 49												
SA 50												
SA 51												
SA 52												
SA 53												
SA 54												
SA 55												
SA 56												
SA 57												
SA 58												

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów									
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 59												
SA 60												
SA 61												
SA 62												
SA 63												
SA 64												
SA 65												
SA 66												
SA 67												
SA 68												

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: [REDACTED]. Najwyższy wpływ miały skrajne, teoretyczne założenia dotyczące [REDACTED]. Założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [136] nie miały istotnego wpływu na wyniki (zmiana względem analizy podstawowej nie przekraczająca [REDACTED]).

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne netto wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba opakowań (100 mg) wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Enhertu® w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga

dotodkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce, obejmujące opiekę medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Enhertu® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej leczenia HER2-Low raka piersi.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji. Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej, ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [136]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [136] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących HER2-Low raka piersi w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych z innych krajów lub danych międzynarodowych, oraz przyjęcie pewnych założeń.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Enhertu® w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-Low rakiem piersi.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [136] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w wyniku leczenia trastuzumabem derukstekanem [41]. Poprawa wyników zdrowotnych wśród chorych z analizowanej populacji obserwowana była zarówno w randomizowanym badaniu klinicznym DESTINY-Breast04 (np. istotne przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego względem chemioterapii jednolekowej [41]), jak i w zidentyfikowanych źródłach o niższej wiarygodności [41].

Na etapie analizy ekonomicznej [136] ustalono, że leczenie trastuzumabem derukstekanem było [REDACTED] od chemioterapii jednolekowej, ale pozwalało na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z niekorzystnym rokowaniem. Modelowanie przeprowadzone na podstawie wyników badania DESTINY-Breast04 pozwoliło określić, że stosowanie trastuzumabu derukstekanu w miejsce chemioterapii jednolekowej pozwala prawie dwukrotnie przedłużyć średnie dalsze przeżycie pacjenta bez progresji choroby oraz o około 1/3 przedłużyć średnie dalsze przeżycie całkowite pacjenta z analizowanej populacji.

Co istotne, pomimo takiej samej skuteczności klinicznej stosowania trastuzumabu derukstekanu i sacytuzumabu gowitekanu wśród pacjentów z subpopulacji HR-, przyjętej na podstawie pośrednich dowodów naukowych [41], wyniki analizy ekonomicznej [136] wskazały, że [REDACTED]

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność trastuzumabu derukstekanu wśród pacjentów z niską ekspresją genu kodującego HER2, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej względem chemioterapii przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych lub pozwoli obniżyć koszty leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi względem sacytuzumabu gowitekanu.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania trastuzumabu derukstekanu wymagać będą [REDACTED] Niemniej jednak, [REDACTED]

[REDACTED]

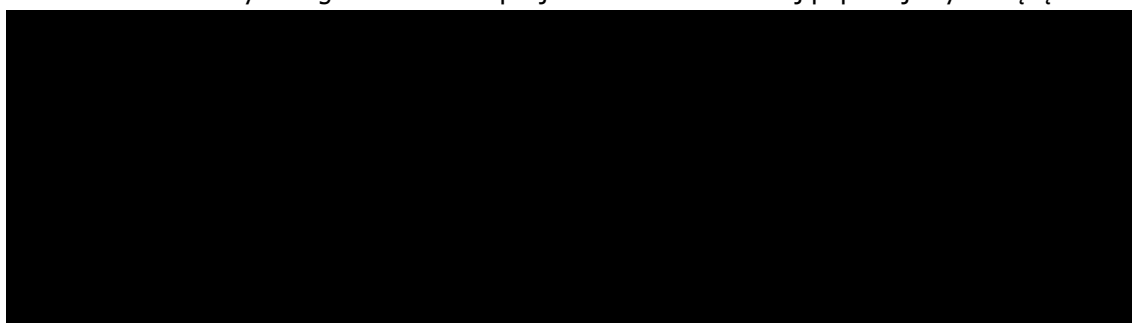
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Enhertu® we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED] (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono w odrębnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: czerwiec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
- [42] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>.
- [43] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2023;8(4):101615. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101615.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323

- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [55] Abbasvandi F, Bayat M, Akbari A, et al. Tumor characteristics and survival rate of HER2-low breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):16719. Published 2023 Oct 4. doi:10.1038/s41598-023-43186-8
- [56] KRN, czerwiec 2024; <http://onkologia.org.pl/>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Enhertu. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>
- [58] SEER, 2023; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>, https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=622&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=race&chk_race_8=8&hdn_sex=3&age_range=1&dvopt_precision=1&advopt_show_ci=on
- [59] Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, Lener M, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Lubiński J, Dębniak T. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer.* 2021 Jan;28(1):226-235. doi: 10.1007/s12282-020-01151-7. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32888145; PMCID: PMC7796867.
- [60] Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol.* 2022;35(8):1075-1082. doi:10.1038/s41379-022-01019-5.
- [61] Biesaga B, Janecka-Widła A, Kołodziej-Rzepa M, Mucha-Małecka A, Slonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemiec J, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Harazin-Lechowska A. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer.* 2021 Nov 27;16(1):67. doi: 10.1186/s13027-021-00405-z. PMID: 34838092; PMCID: PMC8626918.
- [62] Gliniewicz A, Zielińska A, Kwiatkowska K, Dudek-Godeau D, Bielska-Lasota M. Survival in women diagnosed with breast and cervical cancer in Poland – compared to European countries, based on CONCORD - 3 Programme. *Przegl Epidemiol.* 2018;72(4):499-508. doi: 10.32394/pe.72.4.25. PMID: 30810005.
- [63] Halaven (Eribulin) - cena, dawkowanie, wskazania leku - LEKInfo24.pl. <https://www.lekinfo24.pl/lek/Halaven,roztwor-dowstrzykiwan,id,13427.html#:~:text=Cena%20100%25%20%28z%C5%82%29%3A%202210%2C00%20Wskazania%20refundacyjne%20Opis%20profesjonalny,d0%20wstrzykiwa%C5%84%20%280%2C44%20mg%2Fml%29%201%20fio lka%20%20ml>
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 62/2023/DGL. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [74] Gunda A, Basavaraj C, Serkad V CP, Adinarayan M, Kolli R, Siraganahalli Eshwaraiah M, Saura C, Ruiz F, Gomez P, Peg V, Jimenez J, Sprung S, Fiegl H, Brunner C, Egle D, Bhattacharyya GS, Bakre MM. A retrospective validation of CanAssist Breast in European early-stage breast cancer patient cohort. *Breast.* 2022 Feb 22;63:1-8. doi: 10.1016/j.breast.2022.02.010. Epub ahead of print. PMID: 35245746; PMCID: PMC8892025.
- [75] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (1w). Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- [76] Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-Low Breast Cancer: Incidence, Clinicopathologic Features, and Survival Outcomes From Real-World Data of a Large Nationwide Cohort. *Mod Pathol.* 2023;36(4):100087. doi:10.1016/j.modpat.2022.100087
- [77] Jiang C, Perimbeti S, Deng L, Shapiro CL, Gandhi S. Clinical outcomes of de novo metastatic HER2-low breast cancer: a National Cancer Database Analysis. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):135. Published 2022 Dec 30. doi:10.1038/s41523-022-00498-8

- [78] Wu Y, Zhong R, Ma F. HER2-low breast cancer: Novel detections and treatment advances. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103883. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103883
- [79] Scott M, Vandenberghe ME, Scorer P i wsp. Prevalence of HER2 low in breast cancer subtypes using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) assay. *2021;39(15_suppl):1021–1021*. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1021
- [80] Watanabe AH, Willis C, Pavilack-Kirker M, i wsp. CLO22-090: Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes of Patients With Advanced HER2-Low Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(3.5):CLO22-090. <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/3.5/article-pCLO22-090.xml>
- [81] Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2):213–9
- [82] Kurozumi S, Padilla M, Kurosumi M i wsp. HER2 intratumoral heterogeneity analyses by concurrent HER2 gene and protein assessment for the prognosis of HER2 negative invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Jul 1;158(1):99–111.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>
- [85] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F i wsp. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Ana Luch*;15. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
- [86] Komunikat DGL z dnia 22 maja 2024 roku. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024r. www.nfz.gov.pl
- [87] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C i wsp. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_ MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 2021;23:112. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01492-x>
- [88] Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M i wsp. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer; *NPJ Breast Cancer* 2021, 7(1): 137.
- [89] Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, Clinical Differences and Outcomes of Breast Cancer Patients with Negative or Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):391–7.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Holthuis EI, Vondeling GT, Kuiper JG i wsp. Real-world data of HER2-low metastatic breast cancer: A population based cohort study. *Breast*. 2022;66:278–84
- [95] Shi Q, Yu J, Liu D i wsp. Distribution, dynamic evolution, and clinical outcomes of patients with advanced breast cancer according to HER2 expression. *BMC Cancer*. 2023;23(1).
- [96] Gampenrieder SP, Dezentjé V, Lambertini M i wsp. Influence of HER2 expression on prognosis in metastatic triple-negative breast cancer—results from an international, multicenter analysis coordinated by the AGMT Study Group. *ESMO Open*. 2023;8(1)
- [97] Li Y, Abudureheyimu N, Mo H i wsp. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2022 Jan 17;11.
- [98] Yuan, Castellanos, Fidyk i wsp. Metastatic patterns and outcomes by HER2 and hormone receptor status in patients with metastatic breast cancer. *ASCO*. 2023; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1031
- [99] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 99/2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7851-99-2022-zlc>
- [100] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 68/2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8124-68-2023-zlc>

- [101] Yang J, Han J, Zeng N, Yan X. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan in previously treated human epidermal growth factor receptor 2-low metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231169983. Published 2023 May 21. doi:10.1177/17588359231169983
- [102] Zhu Y, Liu K, Zhu X, Qin Q, Zhu H. Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer: A US-based cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:1025243. Published 2022 Oct 28. doi:10.3389/fphar.2022.1025243
- [103] Lang Y, Wu B, Liu X. Economic Evaluation of Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2022;14:453-463. Published 2022 Dec 9. doi:10.2147/BCTT.S389696
- [104] Shi D, Liang X, Li Y, Chen L. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *PLoS One.* 2023;18(8):e0290507. Published 2023 Aug 24. doi:10.1371/journal.pone.0290507
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [113] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [114] Peng Y, Wang L, Peng L, et al. Cost-Effectiveness of Trastuzumab Deruxtecan for HER2-Low Advanced Breast Cancer in the United States [published online ahead of print, 2023 Aug 1]. *Clin Ther.* 2023;S0149-2918(23)00264-3. doi:10.1016/j.clinthera.2023.07.014
- [115] Zhan M, Huang Z, Xu T, Xu X, Zheng H, Wu F. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04. *Front Public Health.* 2023;11:1049947. Published 2023 Jun 30. doi:10.3389/fpubh.2023.1049947
- [116] Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) (cadth.ca). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0305-Enhertu.pdf>
- [117] Huang X, Lin D, Lin S, et al. Cost-effectiveness and Value-based Pricing of Trastuzumab Deruxtecan in Metastatic Breast Cancer With Low HER2 Expression. *Clin Breast Cancer.* 2023;23(5):508-518. doi:10.1016/j.clbc.2023.03.013
- [118] Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.27.2021. Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: Leczenie drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)". Materiał przekazany przez Wnioskodawcę.
- [119] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 91/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8169-91-2023-zlc>
- [120] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
- [121] Narayan P, Dilawari A, Osgood C, et al. US Food and Drug Administration Approval Summary: Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Low Unresectable or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2108-2116. doi:10.1200/JCO.22.02447
- [122] Mosele F, Deluche E, Lusque A i wsp. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. Dodatkowe wyniki: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02478-2#Sec22>
- [123] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1887-1896. doi:10.1200/JCO.19.02318
- [124] Trodelvy. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>

-
- [125] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 27/2023 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8033-27-2023-zlc>
 - [126] 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.
 - [127] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 80/2020 ZLC (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6683-80-2020-zlc>
 - [128] Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. University of Sheffield. 2013. <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
 - [129] Rutherford MJ, Lambert PC, Sweeting MJ, Pennington B, Crowther MJ, Abrams KR, et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2020. <https://www.sheffield.ac.uk/media/34188/download?attachment>
 - [130] Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, et al. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health [Internet]*. 2016 Sep 1 [cited 2022 Sep 1];19(6):704–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712695/>
 - [131] Remák E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2004;91:77–83
 - [132] NICE. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515>
 - [133] NICE. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA632>
 - [134] Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1073-81
 - [135] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90
 - [136] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2024 roku.
-

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	15
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania DESTINY-Breast04)...	24
Tabela 3. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn w wieku 15 lat i starszych: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).	27
Tabela 4. Odsetek HER2-ujemnego raka piersi [58], [59], [61].	29
Tabela 5. Podział raka piersi ze względu na stopień zaawansowania.	29
Tabela 6. Względne 5-letnie przeżycie (iloraz przeżycia w grupie chorych i przeżycia w populacji generalnej) w zależności od typu raka piersi i lokalizacji [58].	30
Tabela 7. Uwzględnione w modelowaniu roczne ryzyko zgonu chorych na raka piersi.	30
Tabela 8. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu chorobowość. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	35
Tabela 9. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [136].	37
Tabela 10. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [136].	38
Tabela 11. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	44
Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	46
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	49
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	49
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	50
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.	53
Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba opakowań (100 mg) wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu.	58
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	71

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych latach od jego rozpoczęcia.	19
Rysunek 2. Liczebność populacji docelowej. Słupki błędów oznaczają wyniki wariantów skrajnych.....	20
Rysunek 3. Liczba zachorowań na raka piersi wśród kobiet i mężczyzn: dane KRN [56] i ekstrapolacja z 95% przedziałem predykcji (PI).	27
Rysunek 4. Ekstrapolacja zachorowań wg danych NFZ [100].....	28
Rysunek 5. Struktura modelu populacyjnego opartego na liczbie zachorowań na raka piersi.	31

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	czerwiec 2024; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 kwietnia 2024 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym <u>wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy 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?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy 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.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia