

Analiza Ekonomiczna

IBRANCE[®] (palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 8 lipca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny	12
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja.....	15
2.3 Komparatory.....	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego IBRANCE i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	21
4.2 Perspektywa analizy.....	22
4.1 Horyzont czasowy.....	22
4.2 Długość cyklu modelu	23
4.3 Dyskontowanie	23
4.4 Ocena kosztów.....	23
4.4.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych	24
4.4.1.1 Ceny jednostkowe leków	24
4.4.1.2 Zużycie inhibitorów CDK4/6.....	26
4.4.1.3 Zestawienie kosztów terapii w cyklu modelu	28
4.4.2 Koszty podania leków	29
4.4.3 Koszty diagnostyki / monitorowania leczenia	30
4.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	31
4.4.4.1 Częstość występowania AEs	31
4.4.4.2 Koszty jednostkowe leczenia AEs.....	31
4.4.4.3 Średni koszt leczenia AEs na pacjentkę.....	32
5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	33
5.1 Analiza podstawowa	33
5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	34
6 Walidacja modelu.....	34

6.1.1	Walidacja wewnętrzna	34
6.1.2	Walidacja konwergencji	35
6.1.3	Walidacja zewnętrzna	35
7	Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów (CMA)	35
7.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	35
7.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	38
8	Wyniki analizy progowej.....	40
9	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)	41
9.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	41
9.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	44
10	Ograniczenia analizy	47
11	Dyskusja	48
12	Wnioski końcowe	49
13	Załączniki.....	51
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	51
13.2	Obliczenia wynikające z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji	52
13.3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	53
13.3.1	Metodyka	53
13.3.1.1	Cel.....	53
13.3.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	53
13.3.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	53
13.3.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	54
13.3.4	Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA	59
	Spis Tabel	63
	Spis Wykresów	65
	Piśmiennictwo	66

Wykaz skrótów

ABC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>advanced breast cancer</i>)
ABEMA	Abemacyklib
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
AMB	Podanie leków w trybie ambulatoryjnym
AOTMiT	Agencja oceny technologii medycznych i taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
CDK	Kinazy zależne od cyklin (z ang. <i>cyclin-dependent kinases</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CH	Cena hurtowa
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DES	Symulacja metodą zdarzeń dyskretnych (z ang. <i>discrete event simulation</i>)
DGL	Departament gospodarki lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
FULV	Fulwestrant
HER2	Ludzki receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (z ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR+	Hormonozależny (z ang. <i>hormon receptor-positive</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>life-years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Compariso
mBC	Przerzutowy rak piersi (z ang. <i>metastatic breast cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

PALBO	Palbocyklib
PFS	Stan wolny od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i>)
PL	Program lekowy
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia pacjenta, wyrażający długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-adjusted life year</i>)
RDI	Rzeczywista intensywność dawkowania (z ang. <i>relative dose intensive</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RYBO	Rybocyklib
UCZ	Urzędowa cena zbytu

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania palbocyklibu (produkt leczniczy IBRANCE) w skojarzeniu z fulwestranem, w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o. o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- IBRANCE, 75 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353677),
- IBRANCE, 100 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353684),
- IBRANCE, 125 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353691),

w ramach programu lekowego „B.9. FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD IBRANCE 2025*.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestranem przeprowadzono w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel® 365. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji oraz dobór komparatora oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego IBRANCE ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorosłe chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem. Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*), jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem oraz abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem. Oba schematy są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9. FM. do *MZ 17/06/2025*) u chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub nie możliwe do zastosowania) raka piersi, w pierwszej linii leczenia.

Ze względu na brak wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. W modelu przyjęto horyzont 2 letni (24 miesiące).

Ceny produktu leczniczego IBRANCE () przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Analizę przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Ceny jednostkowe komparatorów (inhibitorów CDK4/6) oraz podawanego w skojarzeniu fulwestrantu określono w oparciu o dane refundacyjne DGL NFZ oraz odnalezione przetargi na dostawy leków. W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania z powodu działań niepożądanych; parametry związane z intensywnością dawkowania zaczerpnięto z danych sprzedażowych NFZ (dla palbocyklibu i abemacyklibu) oraz analizy *Siljan-der 2022* (dla rybocyklibu). Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia NFZ.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu leczenia I linii jednej pacjentki chorej na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, ocenianą interwencją (palbocyklib + fulwestrant) oraz komparatorami (rybocyklib + fulwestrant, abemacyklib + fulwestrant).

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na: dla terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem, dla skojarzenia rybocyklibu i fulwestrantu oraz dla terapii skojarzonej abemacyklibem i fulwestrantem. Koszt związany ze stosowaniem fulwestrantu był jednakowy w każdym z ramion leczenia. Koszty całkowite leczenia skojarzonego PALBO+FULV oszacowano na w porównaniu do leczenia RYBO+FULV oraz na względem terapii ABEMA+FULV.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariancie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem jest wyższy o 130,8 tys. zł w porównaniu do leczenia RYBO+FULV oraz wyższy o 152,2 tys. zł w porównaniu do leczenia ABEMA+FULV.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną

częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego IBRANCE.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w wariancie uwzględniającym proponowany RSS, w porównaniu ocenianej interwencji ze schematem RYBO+FULV w niemal wszystkich wariantach AW leczenie z zastosowaniem PALBO+FULV było [REDAKTOWANE] opcją względem RYBO+FULV w populacji wnioskowanej. Wyjątek stanowił wariant 11, w ramach którego testowano całkowity brak redukcji dawek (100% RDI) dla rybocyklibu, uzyskując [REDAKTOWANE] koszt terapii wnioskowaną interwencją. Największą zmianę wyników inkrementalnych odnotowano w wariancie dotyczącym wzrostu ceny palbocyklibu o 5% (różnica kosztów: [REDAKTOWANE] oraz we wspomnianym wyżej wariancie dotyczącym RDI dla rybocyklibu (różnica: [REDAKTOWANE]).

W zestawieniu PALBO+FULV ze skojarzeniem ABEMA+FULV również potwierdzono stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej – w każdym z testowanych wariantów AW leczenie z zastosowaniem PALBO+FULV było [REDAKTOWANE] opcją względem ABEMA+FULV w populacji wnioskowanej. Największą zmianę wyników inkrementalnych odnotowano przy wydłużeniu horyzontu analizy do 3 lat (różnica kosztów: [REDAKTOWANE] lub jego skróceniu do 1 roku (różnica: [REDAKTOWANE]).

Analiza progowa

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Progową cenę hurtową brutto obliczono na [REDAKTOWANE] względem ramienia RYBO+FULV oraz na [REDAKTOWANE] względem ABEMA+FULV, dla wszystkich prezentacji leku IBRANCE.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem jest [REDAKTOWANE], średnio o [REDAKTOWANE] porównaniu do leczenia RYBO+FULV oraz o [REDAKTOWANE] względem terapii ABEMA+FULV w przeliczeniu na jedną pacjentkę w wariancie z uwzględnieniem RSS, w leczeniu I linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Średni całkowity koszt leczenia przy uwzględnieniu proponowanego RSS we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDAKTOWANE] dla terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem, [REDAKTOWANE] dla skojarzenia rybocyklibu i fulwestrantu oraz [REDAKTOWANE] dla schematu abemacyklib + fulwestrant.

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 (takich jak palbocyklib) zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi, a ich zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią (np. fulwestrantem) zmieniło standard leczenia tej choroby, znacząco poprawiając przeżycie całkowite i czas wolny od progresji. Mimo dostępności programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, uwzględniającego grupę pacjentek HR+, HER2- wciąż istnieje istotna luka kliniczna dotycząca braku dostępu do terapii skojarzonej palbocyklib + fulwestrant stosowanego jako leczenia I linii. Leczenie to jest bowiem obecnie finansowane jedynie dla chorych w II linii leczenia.

Wnioskowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem umożliwiłoby poszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach

programu lekowego, co w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, co jest zgodne z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018). Obecnie wiele pacjentek stosuje hormonoterapię już na etapie leczenia uzupełniającego, co wskazuje na zasadność zastosowania skojarzenia leku IBRANCE z fulwestrantem już na wcześniejszym etapie leczenia. Zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania palbocyklibu (produkt leczniczy IBRANCE) w skojarzeniu z fulwestrantem, w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o. o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- IBRANCE, 75 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353677),
- IBRANCE, 100 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353684),
- IBRANCE, 125 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353691),

w ramach programu lekowego „B.9. FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD IBRANCE 2025*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisany w wniosku o finansowanie produktu leczniczego IBRANCE ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego IBRANCE ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią chore na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

W ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (MZ 17/06/2025) palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem finansowany jest w ramach leczenia

przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi (II linia leczenia zaawansowanego raka piersi), u chorych spełniających łącznie kryteria:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan pomenopauzalny; lub przed- lub okołomenopauzalny (przy skojarzeniu z agonistą LHRH);
- sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);
- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
- progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy, lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu;
- dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu).

Tak sformułowane kryteria włączenia powodują, że palbocyklib z fulwestrantem może być stosowany jedynie w II linii leczenia choroby zaawansowanej (należy przy tym podkreślić, że kryteria włączenia

sugerują możliwość zastosowania w I linii choroby zaawansowanej w przypadku „progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy”, ale stoi to w sprzeczności z wcześniejszym zapisem „II linia leczenia zaawansowanego raka piersi”).

Wnioskowany program lekowy zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem ujętych w programie lekowym, tak by obejmował on całą populację rejestracyjną tego leku, określoną dla skojarzenia z fulwestrantem tj. umożliwiał jego zastosowanie także w ramach I linii leczenia choroby zaawansowanej, po uprzedniej hormonoterapii (na etapie raka wczesnego). Proponowane zapisy będą zatem obejmowały **I i II linię leczenia zaawansowanego raka piersi**. Zatem nową pełną populację refundacyjną można podsumować według następujących kryteriów:

- **brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii)** – czyli pacjentki w I linii leczenia choroby zaawansowanej (po uprzedniej hormonoterapii, w tym z progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (szybkie progresje), jak również z progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (późne progresje) – co stanowi rozszerzenie dotychczasowej populacji refundacyjnej,
- **progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu** – czyli pacjentki w II linii leczenia choroby zaawansowanej, objęte obecnie refundacją.

Szczegółowy opis rozważań oraz kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD IBRANCE 2025*).

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji chorych włączanych do badania RCT II fazy *FLIPPER* (publikacja główna: *Albanell 2022*) oraz badania RCT III fazy *PALOMA-3* (publikacja główna: *Turner 2015*). W obu próbach klinicznych oceniano efektywność terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu chorych na zaawansowanego lub przerzutowego, hormonowrażliwego (HR+), HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi.

Do badania *FLIPPER* kwalifikowano pacjentki po menopauzie z HR+/HER2- rakiem piersi w stadium zaawansowanym (ABC). Pacjentki musiały spełniać jeden z następujących warunków: nawrót choroby po zakończeniu ≥ 5 -letniej terapii hormonalnej w leczeniu adjuwantowym, przy czym nawrót musiał nastąpić najwcześniej 12 miesięcy po jej zakończeniu; nowo zdiagnozowana chorobę przerzutową (*Albanell 2022*).

Próba kliniczna *PALOMA-3* obejmowała chore na zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi, u których potwierdzono nawrót lub progresję choroby w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej. Do badania włączano kobiety niezależnie od statusu menopauzalnego. Pacjentki po menopauzie musiały mieć progresję choroby w trakcie wcześniejszego leczenia inhibitorami aromatazy (przy czym progresję definiowano jako wystąpienie w trakcie leczenia lub w ciągu 1 miesiąca po jego zakończeniu w kontekście choroby przerzutowej albo w trakcie leczenia lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu lub przerwaniu leczenia uzupełniającego), natomiast chore będące w okresie przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym musiały mieć progresję choroby w trakcie wcześniejszej terapii hormonalnej (definiowaną jako progresję w trakcie leczenia lub w ciągu 1 miesiąca po jego zakończeniu w przypadku choroby przerzutowej, albo w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem). Pacjentki mogły wcześniej otrzymać 1. linię leczenia chemioterapią w leczeniu choroby zaawansowanej (*Turner 2015*).

Szczegółowy opis obu badań przedstawiono w analizie klinicznej (zob. *AKL IBRANCE 2025*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem. Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek. Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S (*ChPL IBRANCE*).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*).

Preparat IBRANCE występuje w postaci tabletek powlekanych, w dawkach: 75 mg, 100 mg oraz 125 mg palbocyklibu. Palbocyklib jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (*ChPL IBRANCE*).

Zgodnie ze schematem stosowania produktu IBRANCE określonym w ChPL, zalecana dawka palbocyklibu wynosi 125 mg raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni, w terapii skojarzonej z fulwestrantem, podawanym domięśniowo w schemacie 500 mg w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc. Leczenie produktem

lecniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (*ChPL IBRANCE*).

Chore włączane do badań *FLIPPER* oraz *PALOMA-3* otrzymywały palbocyklib w dawce 125 mg/dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni, w terapii skojarzonej z fulwestrantem, podawanym w schemacie 500 mg w dniach 1., 14. oraz 28., a następnie raz na 28 dni (*Albanell 2022, Turner 2015*). Dawkowanie to jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego IBRANCE, z jedną różnicą odnośnie schematu podania fulwestrantu – zgodnie z ChPL, podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (*ChPL IBRANCE*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego IBRANCE (*ChPL IBRANCE*), w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, możliwa jest modyfikacja dawkowania terapii w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji. Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego. Schematy zmniejszenia dawki z powodu AEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na AEs (*ChPL IBRANCE*).

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Przed rozpoczęciem leczenia palbocyklibem należy wykonać pełną morfologię krwi. Badanie to należy powtarzać na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych (*ChPL IBRANCE*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*) za komparatory właściwe dla wnioskowanej terapii schematem PALBO+FULV wybrano: **rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem** oraz **abemacyklib w skojarzeniu z fulwestranem**. Oba schematy są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9. FM. Do MZ 17/06/2025) u chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi, w pierwszej linii leczenia. Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*).

Zalecane dawkowanie rybocyklibu wynosi 600 mg (trzy tabletki powlekane po 200 mg) raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni, w terapii skojarzonej z fulwestranem, podawanym domięśniowo w schemacie 500 mg w dniu 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc. U pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści kliniczne z leczenia lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Postępowanie z ciężkimi lub niemożliwymi do tolerowania działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego wstrzymania podawania rybocyklibu, zmniejszenia dawki lub przerwania jego stosowania. W tabeli poniżej podano wytyczne dotyczące zalecanego zmniejszenia dawki (*ChPL Kisqali*).

Tabela 2. Zalecane dostosowanie dawki rybocyklibu ze względu na AEs (*ChPL Kisqali*).

Poziom dawki	Dawka	Liczba 200 mg tabletek
Dawka początkowa	600 mg/dobę	3
Pierwsze zmniejszenie dawki	400 mg/dobę	2
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg/dobę*	1

* jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 200 mg/dobę, leczenie należy trwale przerwać.

W przypadku abemacyklibu, zalecana dawka to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w charakterystyce produktu leczniczego tego leku. Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie

podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w kolejnej tabeli (*ChPL Verzenios*).

Tabela 3. Zalecane dostosowanie dawki rybocyklibu ze względu na AEs (*ChPL Verzenios*).

Poziom dawki	Dawka produktu Verzenios terapia skojarzona
Zalecana dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej techniki analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej palbocyklibu oraz komparatorów (szczegóły w *AKL IBRANCE 2025*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego IBRANCE i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy IBRANCE jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego (MZ 17/06/2025) „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi: w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; oraz w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej linii leczenia.

Produkt leczniczy IBRANCE w prezentacjach: 75 mg, 100 mg oraz 125 mg umieszczony jest w grupie limitowej „1194.0, Palbocyklib”. Obecne warunki finansowania palbocyklibu w ramach wymienionych powyżej programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 4. Obecne warunki finansowania leku IBRANCE (MZ 17/06/2025).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 [^]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Ibrance, tabl. powł., 125 mg, 21 szt.	8 900,00 zł	9 612,00 zł	10 188,72 zł	10188,72 zł	B.9.FM.	bezpłatny	0 zł
Ibrance, tabl. powł., 100 mg, 21 szt.	8 900,00 zł	9 612,00 zł	10 188,72 zł	10188,72 zł	B.9.FM.	bezpłatny	0 zł
Ibrance, tabl. powł., 75 mg, 21 szt.	8 900,00 zł	9 612,00 zł	10 188,72 zł	7641,54 zł	B.9.FM.	bezpłatny	0 zł

[^] termin wejścia w życie decyzji: 2023-09-01.

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych, w których palbocyklib jest objęty refundacją, o wskazanie leczenia pierwszej linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w ramach programu lekowego. Populacja wnioskowana będzie zatem obejmowała pacjentki otrzymujące wcześniej leczenie hormonalne w ramach wczesnego stadium choroby – z progresją raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy (które formalnie mają możliwość leczenia w obowiązującym programie lekowym, jednak zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych nie są do niego włączane) lub z progresją występującą po 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy. Z uwagi na warunki rejestracyjne (w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii) nie możliwe będzie włączenie tej terapii wyłącznie u chorych na raka piersi *de novo*.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu IBRANCE obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

[REDACTED] Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywny koszt refundacji dla płatnika wynosi:

- [REDACTED] za produkt IBRANCE, 75 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353677),
- [REDACTED] za produkt IBRANCE, 100 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353684),
- [REDACTED] za produkt IBRANCE, 125 mg tabletki powlekane 21 szt. (GTIN 05415062353691),

Wnioskowane warunki refundacji leku IBRANCE podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku IBRANCE.

Warunek refundacji	Prezentacje produktu leczniczego IBRANCE		
Substancja czynna	palbocyklib		
Dawka	75 mg	100 mg	125 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane		
Zawartość opakowania jednostkowego	21 tabletek	21 tabletek	21 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego		
Cena zbytu netto ¹⁾			
Urzędowa cena zbytu ²⁾			
Cena hurtowa ³⁾			
Cena hurtowa brutto ⁴⁾			
Grupa limitowa			
Podstawa limitu w grupie			
PDD ⁵⁾	125 mg		
Liczba PDD w opakowaniu	12,6	16,8	21
Cena hurtowa brutto / PDD			
Wysokość limitu finansowania			
Poziom odpłatności	Bezpłatnie		
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)			

1) wnioskowana cena zbytu netto; 2) cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); 3) cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); 4) cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%), 5) schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (APD IBRANCE 2025),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbocyklibu skojarzonego z fulwestrantem, w terapii pierwszej linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (AKL IBRANCE 2025).

4.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego IBRANCE wykonano za pomocą kalkulatora obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel 365. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Kalkulator ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (w przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej porównaniu pośrednim palbocyklib charakteryzował się zbliżoną skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do rybocyklibu i abemacyklibu; zob. AKL IBRANCE 2025), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego IBRANCE uznano **analizę minimalizacji kosztów** (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego IBRANCE, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi w rozważanym wskazaniu należy uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie przeprowadzano kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023). Stosowne obliczenia zamieszczono w załączniku (zob. Załącznik 13.2).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o

wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy **podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii zaawansowanego raka piersi (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

4.1 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok. Jednocześnie, horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii (AOTMiT 2016).

Ze względu na charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów), w analizie podstawowej jako wystarczający do zidentyfikowania różnic w kosztach przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W analizie wrażliwości testowano alternatywną długość horyzontu czasowego: 1 rok oraz 3 lata.

4.2 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 28 dni, bez zastosowania korekty połowy cyklu.

4.3 Dyskontowanie

Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi może być kontynuowane przez okres przekraczający 1 rok, w związku z czym w obliczeniach kosztów przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%, naliczaną od drugiego roku obliczeniowego.

4.4 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), uwzględniając następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (inhibitory CDK4/6: palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, oraz terapia skojarzona: fulwestrant),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Pominięto również koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie, gdyż z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych terapii, koszty dalszego leczenia po progresji i opieki terminalnej nie będą stanowić kosztów różniących (zatem nie wpływają na wyniki inkrementalne).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach

przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych według Wariantu 3. zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 6. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.4.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

4.4.1.1 Ceny jednostkowe leków

Wnioskowana technologia (palbocyklib)

Ceny jednostkowe produktu leczniczego IBRANCE (prezentacje: tabl. powł. 125 mg x 21 szt., 100 mg x 21 szt., 75 mg x 21 szt.) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, tj. na poziomie limitu finansowania w grupie „1194.0, Palbocyklib” (wariant bez uwzględnienia RSS) oraz [REDACTED] (zob. Rozdział 3).

Wnioskowane ceny poszczególnych prezentacji leku IBRANCE są jednakowe za opakowanie (niezależnie od mocy), a zatem różnią się w przeliczeniu na 1 miligram. Z tego względu jako jednostkę obliczeniową kosztów palbocyklibu w modelu przyjęto cenę opakowania – wyniki w tabeli poniżej

Tabela 7. Ceny jednostkowe leku IBRANCE (palbocyklib; MZ 17/06/2025, dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za 1 opakowanie	
	bez RSS (limit finansowania)	z RSS
IBRANCE, tabl. powl., 125 mg	10 188,72 zł	
IBRANCE, tabl. powl., 100 mg	10 188,72 zł	
IBRANCE, tabl. powl., 75 mg	7 641,54 zł	
łącznie*	8 923,23 zł	

*średnia ważona udziałem opakowań IBRANCE 125/100/75 mg w kwocie refundacji palbocyklibu (49,7%/31,3%/19,0%) na podstawie danych z raportu refundacyjnego NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2024 (NFZ 03/03/2025).

Inne inhibitory CDK4/6 (rybocyklib, abemacyklib)

Rybocyklib i abemacyklib są aktualnie objęte refundacją w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi, w pierwszej oraz drugiej linii leczenia.

Odnalezione ceny przetargowe obu komparatorów są spójne z cenami realnymi wyznaczonymi na podstawie refundacyjnych DGL NFZ. W związku z powyższym, w analizie podstawowej wykorzystano aktualne ceny oferowane przez producenta w przetargach (platformazakupowa.pl)

Tak jak w przypadku IBRANCE, ceny poszczególnych prezentacji leku Verzenios (tabl. powl., 150/100/50 mg x 70 tabl.) są jednakowe za opakowanie (niezależnie od mocy), zatem jako jednostkę obliczeniową dla wszystkich cyklibów konsekwentnie przyjęto cenę za jedno opakowanie – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ceny jednostkowe rybocyklibu i abemacyklibu (platformazakupowa.pl).

Prezentacja	Cena za 1 opakowanie
rybocyklib	
Kisqali tabl. powl., 200 mg x 63 tabl.	5 213,89 zł
abemacyklib	
Verzenios tabl. powl. 150 mg x 70 tabl.	5 160,61 zł
Verzenios tabl. powl. 100 mg x 70 tabl.	5 160,61 zł
Verzenios tabl. powl. 50 mg x 70 tabl.	5 160,61 zł

W ramach analizy wrażliwości testowano ceny efektywne komparatorów, ustalone na podstawie danych refundacyjnych DGL NFZ – przedstawiono je w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Ceny jednostkowe rybocyklibu i abemacyklibu (NFZ 02/09/2024, NFZ 29/2024/IV).

Prezentacja	Cena za 1 opakowanie
rybocyklib	
Kisqali tabl. powł., 200 mg x 63 tabl.	5 248,82 zł
abemacyklib	
Verzenios tabl. powł. 150 mg x 70 tabl.	6 032,04 zł
Verzenios tabl. powł. 100 mg x 70 tabl.	6 032,04 zł
Verzenios tabl. powł. 50 mg x 70 tabl.	6 032,04 zł

Fulwestrant

Do oszacowania kosztów jednostkowych fulwestrantu wykorzystano dane publikowane w komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (najbardziej aktualne dane za marzec 2025 r.; DGL 23/05/2025). W analizie uwzględniono średni koszt rozliczenia fulwestrantu w ostatnich 12 miesiącach (4.2024-3.2025); zob. Tabela 10.

Tabela 10. Cena jednostkowa fulwestrantu.

Substancja czynna	Cena za mg (efektywna)	Źródło
Fulwestrant	0,4705 zł	DGL 23/05/2025

Fulwestrant stosowano w terapii skojarzonej z każdym z ocenianych inhibitorów CDK4/6, w takim samym schemacie dawkowania, wobec czego koszty związane ze stosowaniem fulwestrantu są jednakowe i nie mają wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

4.4.1.2 Zużycie inhibitorów CDK4/6

Jako punkt wyjścia do ustalenia rzeczywistego zużycia leków dla wnioskowanej populacji przyjęto dawkowanie planowe, tj. maksymalne dawki zalecane w Charakterystykach Produktów Leczniczych i w opisie programu lekowego B.9.FM (zob. Rozdział 2.2 i Rozdział 2.3).

W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Koszty poszczególnych inhibitorów CDK4/6 w jednym cyklu obliczano jako tygodniowy koszt leku oraz iloczyn kosztu jednego opakowania oraz średniego tygodniowego odsetka zużycia jednego opakowania dla każdej prezentacji leku (IBRANCE 125/100/75 mg, Kisqali 200 mg, Verzenios 150/100/50 mg), uwzględniając względną intensywność dawki (RDI).

RDI dla palbocyklibu oraz abemacyklibu wyznaczono na podstawie danych z raportu refundacyjnego NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2024 (NFZ 03/03/2025), uzyskując wartości 49,7%, 31,3% i 19,0% odpowiednio dla opakowań IBRANCE 125 mg, IBRANCE 100 mg oraz IBRANCE 75 mg oraz 60,6%, 31,0% i 8,4% dla opakowań Verzenios 150 mg, Verzenios 100 mg oraz Verzenios 50 mg,

Ponieważ rybocyklib występuje w jednej prezentacji (lek Kisqali 200 mg), wartość RDI zaczerpnięto z wyników odnalezionego badania rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniającego względną intensywność dawki inhibitorów CDK4/6 (palbocyklibu, rybocyklibu, abemacyklibu) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+/HER-, leczonych w Szwecji (*Siljander 2022*). W badaniu wykorzystano dane ze Szwedzkiego Rejestru Leków na receptę, obejmującego wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną receptę na inhibitor CDK4/6 w okresie od stycznia 2016 r. do marca 2022 r. (ponieważ leczenie inhibitorami CDK4/6 stało się bardziej rozpowszechnione w 2018 roku, do analizy włączono chorych, którzy rozpoczęli leczenie od 2018 r.). Wartości RDI bez korekty o przerwy w leczeniu oraz z uwzględnieniem korekt przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wartości RDI bez korekty o przerwy w leczeniu oraz z uwzględnieniem korekt dla rybocyklibu (*Siljander 2022*).

Substancja czynna	RDI bez korekty o przerwy w leczeniu	RDI z korektą o przerwy w leczeniu	Wartość średnia
Rybocyklib	0,80	0,92	87,0%

Dla zachowania przejrzystości prezentacji, wartości rzeczywistego zużycia poszczególnych opakowań ocenianych leków zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie wartości RDI dla PALBO, RYBO, ABEMA, wykorzystanych do oszacowania zużycia leków.

Prezentacja	Wartość średnia RDI	Średnia liczba opakowań / pacjentkę	Źródło
Palbocyklib			
IBRANCE 125 mg	49,7%	13,1	NFZ 03/03/2025
IBRANCE 100 mg	31,3%	8,2	
IBRANCE 75 mg	19,0%	5,0	
Rybocyklib			
Kisqali 200 mg	87,0%	22,9	Siljander 2022
Abemacyklib			
Verzenios 150 mg	60,6%	10,4	NFZ 03/03/2025
Verzenios 100 mg	31,0%	6,6	

IBRANCE®(palbocyklib)

w skojarzeniu z fulwestranem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami

Prezentacja	Wartość średnia RDI	Średnia liczba opakowań / pacjentkę	Źródło
Verzenios 50 mg	8,4%	4,0	

Ze względu na liczbę prezentacji ocenianych leków (leki IBRANCE oraz Verzenios występujące w trzech prezentacjach, lek Kisqali występujący w jednej prezentacji), przyjęcie rzeczywistego zużycia będzie miało wpływ jedynie na rybocyklib, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano wariant uwzględniający 100% RDI w ramieniu RYBO+FULV.

4.4.1.3 Zestawienie kosztów terapii w cyklu modelu

Koszty leczenia inhibitorami CDK4/6 w jednym cyklu, obliczone w oparciu o ceny jednostkowe (zob. Rozdział 4.4.1.1) oraz rzeczywiste zużycie leków (zob. Rozdział 4.4.1.2), podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13. Koszt inhibitorów CDK4/6 w jednym cyklu.

Parametr	IBRANCE, tabl. powl.			Kisqali, tabl. powl. 200 mg	Verzenios, tabl. powl.		
	125 mg	100 mg	75 mg		150 mg	100 mg	50 mg
Zalecana (planowa) dawka dobową		125 mg		600 mg	150 mg		
Dawka rzeczywista (z uwzględnieniem redukcji dawek / czasowych przerw w leczeniu) – liczba zużytych opakowań w cyklu	0,19	0,31	0,50	0,87	0,11	0,19	0,30
Cena efektywna inhibitorów CDK4/6 (opakowanie) [zł]	██████ (z RSS) / 10 188,72 (bez RSS)	██████ (z RSS) / 10 188,72 (bez RSS)	██████ (z RSS) / 7 641,54 (bez RSS)	5 213,89	5 160,61	5 160,61	5 160,61
Koszty fulwestrantu	Cena efektywna: 0,4705 zł / mg Tygodniowy koszt leczenia: 232 zł Koszt 1 cyklu leczenia: 697 zł						
Tygodniowy koszt leczenia	██████ (z RSS) / 1 687 zł (bez RSS)	██████ (z RSS) / 1 063 zł (bez RSS)	██████ (z RSS) / 485 zł (bez RSS)	1 511 zł	513 zł	323 zł	196 zł
Koszt 1 cyklu leczenia	██████ (z RSS) / 5 062 zł (bez RSS)	██████ (z RSS) / 3 188 zł (bez RSS)	██████ (z RSS) / 1 454 zł (bez RSS)	4 534 zł	2 051 zł	1 292 zł	786 zł

Przedstawione koszty cykliczne, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji całkowitych kosztów porównywanych interwencji w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Szczegółowe obliczenia znajdują się w modelu elektronicznym AE i BIA dla produktu leczniczego IBRANCE, stanowiącym załącznik do wniosku.

4.4.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentce leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL oraz zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł
Świadczenia z zakresu chemioterapii				
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,01 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł

Inhibitory CDK4/6 są podawane doustnie, natomiast fulwestrant wymaga podania domięśniowego. Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto, że w każdej z ocenianych interwencji leczenie będzie rozliczane w ramach hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym (861,49 zł). Przyjęto, że inhibitory CDK4/6 są wydawane chorem w trakcie wizyt związanych z podaniem FULV, w związku z czym koszt ich podania wynosi 0 zł. Koszt podania naliczono zgodnie ze schematem stosowania fulwestrantu, tj. w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (*ChPL IBRANCE*).

W analizie wrażliwości testowano wariant podania inhibitorów CDK4/6 w warunkach ambulatoryjnych (koszt podania: 191,44 zł).

4.4.3 Koszty diagnostyki / monitorowania leczenia

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją palbocyklibu w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia PALBO rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią jest zgodny z zakresem diagnostyki obowiązującym dla aktualnych wskazań refundacyjnych palbocyklibu w obowiązującym programie leczenia chorych na raka piersi (zał. B.9.FM do MZ 17/06/2025). W związku z powyższym roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.08.0000131. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi” (zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL). Zestawienie wyceny przedstawiono w tabeli poniżej. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 15. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PALBO+FULV (NFZ 9/2025/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia [zł]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka piersi z zastosowaniem palbocyklibu lub rybocyklibu lub abemacyklibu lub alpelisybu lub talazoparybu lub tukatynibu lub pembrolizumabu lub olaparybu w przypadku przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi	3 218	1,77 zł	5 695,86 zł

Koszty ryczałtu za diagnostykę naliczono w każdym cyklu leczenia. Zestawienie zbiorcze kosztów przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Miesięczne koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia podtrzymującego.

Koszt diagnostyki / monitorowania	
Koszt ryczałtu za diagnostykę / tydzień	110 zł
Koszt ryczałtu za diagnostykę / cykl	438 zł

Koszty ryczałtu za diagnostykę w jednym cyklu leczenia obliczono na 438 zł. Koszty te naliczono w każdym cyklu modelu.

4.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Ze względu na specyfikę leczenia inhibitorami CDK4/6, w modelu uwzględniono najczęściej raportowane hematologiczne zdarzenia niepożądane w3 lub 4 stopniu nasilenia, tj. neutropenię, leukopenię oraz niedokrwistość. Zdarzenia te wymieniane są jako częste również na stronach agencji EMA (*EMA IBRANCE*, *EMA Kisqali*, *EMA Verzenios*), podsumowujących informacje odnośnie danego leku, co potwierdza zasadność uwzględnienia ich w niniejszej analizie.

Z uwagi na brak bezpośrednich porównań ocenianej interwencji i komparatorów, w ocenie wykorzystano częstości powyższych zdarzeń dla każdego z ramion leczenia, oszacowane w oparciu o wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (szczegóły zob. *AKL IBRANCE 2025*). W porównaniu wykorzystano odpowiednio:

- dla terapii palbocyklibem i fulwestrantem – badania *PALOMA-3* (*Verma 2016*, *Cristofanilli 2016*) oraz *FLIPPER* (*Albanell 2022*),
- dla terapii rybocyklibem i fulwestrantem – badanie *MONALEESA-3* (*Slamon 2018*),
- dla terapii abemacyklibem i fulwestrantem – badania *MONARCH 2* (*Sledge 2017*) oraz *MONARCH-Plus* (*Hu 2024*).

4.4.4.1 Częstość występowania AEs

Liczby pacjentek oraz odsetki raportowanych hematologicznych AEs ≥ 3 stopnia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Częstości występowania AEs hematologicznych ≥ 3 stopnia uwzględnione w modelu, skorygowane w porównaniu pośrednim (badania *PALOMA-3*, *FLIPPER*, *MONALEESA-3*, *MONARCH 2*, *MONARCH-Plus*).

Zdarzenie niepożądane	PALBO+FULV	RYBO+FULV	ABEMA+FULV
Neutropenia	75,1%	83,3%	13,7%
Leukopenia	16,4%	29,0%	8,1%
Niedokrwistość	6,4%	3,7%	6,1%

4.4.4.2 Koszty jednostkowe leczenia AEs

Do każdego z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przypisano koszt związany z leczeniem pojedynczego wystąpienia. Ze względu na stopień nasilenia AEs, dla poszczególnych zdarzeń koszt ten oszacowano na podstawie kosztu hospitalizacji. Oszacowanie kosztów wykonano poprzez dopasowanie do poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiednich świadczeń grupowanych w ramach

Jednorodnych Grup Pacjentów (portal statystyki.nfz.gov.pl, dane za 2023 rok) oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie. Z uwagi na specyfikę uwzględnionych AEs, jako najbardziej adekwatne przyjęto grupy: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni, S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia, S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni, szacując średnią ważoną kosztów jednostki hospitalizacji (za wagi przyjmując liczby hospitalizacji w każdej z wymienionych JGP).

Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych (AOTMiT WT.543.5.2024). W tabeli poniżej podsumowano uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane oraz przypisane do nich koszty świadczeń.

Tabela 18. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania/komentarz
Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni, S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia, S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni

[^] za wagi przyjęto liczby hospitalizacji w każdej z uwzględnionych JGP.

4.4.4.3 Średni koszt leczenia AEs na pacjentkę

Koszty związane z leczeniem uwzględnionych najczęściej raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u pacjentek przyjmujących ocenianą interwencję lub komparatory podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Średni koszt leczenia AEs na 1 pacjentkę (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024, Albanell 2022, Slamon 2018, Sledge 2017).

Zdarzenie niepożądane	PALBO+FULV		RYBO+FULV		ABEMA+FULV	
	%	koszt	%	koszt	%	koszt
Neutropenia	75,1%	9 054,67 zł	83,3%	10 036,83 zł	13,7%	1 652,90 zł
Leukopenia	16,4%	1 977,25 zł	29,0%	3 493,59 zł	8,1%	974,91 zł
Niedokrwistość	6,4%	774,40 zł	3,7%	449,99 zł	6,1%	737,38 zł
Całkowity koszt		11 806,32 zł		13 980,41 zł		3 365,19 zł

Całkowity koszt leczenia AEs oszacowano odpowiednio na 11,8 tys. zł dla PALBO+FULV, 14,0 tys. zł dla RYBO+FULV oraz 3,4 tys. zł dla ABEMA+FULV. Koszty leczenia AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry globalne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata (24 miesiące)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego modelu	4 tygodnie (28 dni)	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe		
Cena efektywna PALBO (/ opakowanie), w tym:	Średnia ważona*: ██████████ (z RSS) / 8 923,23 zł (bez RSS)	MZ 17/06/2025, dane od Wnioskodawcy
IBRANCE, tabl. powł., 125 mg	██████████ (z RSS) / 10 188,72 zł (bez RSS)	
IBRANCE, tabl. powł., 100 mg	██████████ (z RSS) / 10 188,72 zł (bez RSS)	
IBRANCE, tabl. powł., 75 mg	██████████ (z RSS) / 7 641,54 zł (bez RSS)	
Cena efektywna RYBO (/ opakowanie): (Kisqali tabl. powł., 200 mg)	5 213,89 zł	platformazakupowa.pl
Cena efektywna ABEMA (/ opakowanie):	Verzenios tabl. powł. 150 mg	platformazakupowa.pl
	Verzenios tabl. powł. 100 mg	
	Verzenios tabl. powł. 50 mg	
Cena efektywna fulwestrantu (/ mg)	0,4705 zł	DGL 23/05/2025
Koszt podania leków	861,49 zł	zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL
Koszt diagnostyki / monitorowania	438 zł / cykl	zał. 1l do NFZ 9/2025/DGL
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	PALBO+FULV: 11 806,32 zł RYBO+FULV: 13 980,41 zł ABEMA+FULV: 3 365,19 zł	statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024, porównanie pośrednie badań PALOMA-3, FLIPPER, MONALESA-3, MONARCH 2, MONARCH-Plus (szczegóły: AKL IBRANCE 2025)
Zużycie zasobów		
Realne zużycie (RDI) poszczególnych opakowań w zużyciu leku IBRANCE	49,7% (125 mg) / 31,3% (100 mg) / 19,0% (75 mg)	Na podstawie NFZ 03/03/2025
Realne zużycie (RDI) leku Kisqali	87,0%	Siljander 2022
Realne zużycie (RDI) poszczególnych opakowań w zużyciu leku Verzenios	60,6% (150 mg) / 31,0% (100 mg) / 8,4% (50 mg)	Na podstawie NFZ 03/03/2025

* średnia ważona udziałem opakowań leków (szczegóły zob. Rozdział 4.4.1).

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty zamieszczone w poniższej tabeli. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 r. (MZ 24/10/2023), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 21. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
AW 1: Brak dyskontowania kosztów	tak (5%)	nie (0%)	AOTMiT 2016
AW 2: Horyzont = 1 rok	2 lata	1 rok	Założenie własne
AW 3: Horyzont = 3 lata		3 lata	Założenie własne
AW 4: Rozliczenie podania leków: AMB w ramach PL	w ramach hospitalizacji jednodniowej: 861,49 zł	w ramach podania ambulatoryjnego: 191,44 zł	Założenie własne; zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
AW 5: Cena punktu za świadczenia w PL-10%	861,49 zł	775,34 zł	Założenie własne; NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
AW 6: Cena punktu za świadczenia w PL +10%		947,64 zł	
AW 7: Cena RYBO- według danych NFZ	Kisqali 200 mg: 5 213,89 zł	Kisqali 200 mg: 5 248,82 zł	NFZ 02/09/2024, NFZ 29/2024/IV
AW 8: Cena ABEMA- według danych NFZ	Verzenios 150 mg: 5 160,61 zł Verzenios 100 mg: 5 160,61 zł Verzenios 50 mg: 5 160,61 zł	Verzenios 150 mg: 6 032,04 zł Verzenios 100 mg: 6 032,04 zł Verzenios 50 mg: 6 032,04 zł	NFZ 02/09/2024, NFZ 29/2024/IV
AW 9: Cena palbocyklibu-5%	Z RSS: [REDACTED]	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: 8 455,00 zł	założenie własne zakładające obniżenie ceny PALBO o 5%
AW 10: Cena palbocyklibu +5%	Bez RSS: 8 900,00 zł	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: 9 345,00 zł	założenie własne zakładające zwiększenie ceny PALBO o 5%
AW 11: Brak uwzględnienia RDI (RYBO)	87%	100%	Założenie własne

6 Walidacja modelu

6.1.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,

- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

6.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi u chorych z późnym nawrotem po leczeniu hormonalnym adjuwantowym. W wyniku przeglądu odnaleziono 6 badań ekonomicznych oraz 4 analizy HTA, spełniające kryteria włączenia – wyniki opisano szczegółowo w Załączniku 13.2.

6.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

7.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii skojarzonej palbocyklibem (produkt leczniczy IBRANCE) i fulwestrantem względem leczenia skojarzonego: rybocyklib + fulwestrant lub abemacyklib + fulwestrant, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla leku IBRANCE, przedstawiono kolejno w tabelach poniżej (Tabela 22; Tabela 23).

Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	Palbocyklib + fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant	Różnica PALBO+FULV vs RYBO+FULV
Koszty całkowite, w tym:	████████	171 825 zł	████████
Inhibitor CDK4/6	████████	116 584 zł	████████
Fulwestrant	6 442 zł	6 442 zł	0 zł
Koszty podania	23 589 zł	23 589 zł	0 zł
Diagnostyka w programie	11 230 zł	11 230 zł	0 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	11 806 zł	13 980 zł	-2 174 zł

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na ██████████ dla terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem oraz ██████████ dla skojarzenia rybocyklibu i fulwestrantu. Koszt związany ze stosowaniem fulwestrantu był jednakowy w każdym z ramion leczenia. Koszty całkowite leczenia skojarzonego PALBO+FULV oszacowano na ██████████ w porównaniu do leczenia RYBO+FULV.

Szczegółową strukturę kosztów całkowitych PALBO+FULV vs RYBO+FULV zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

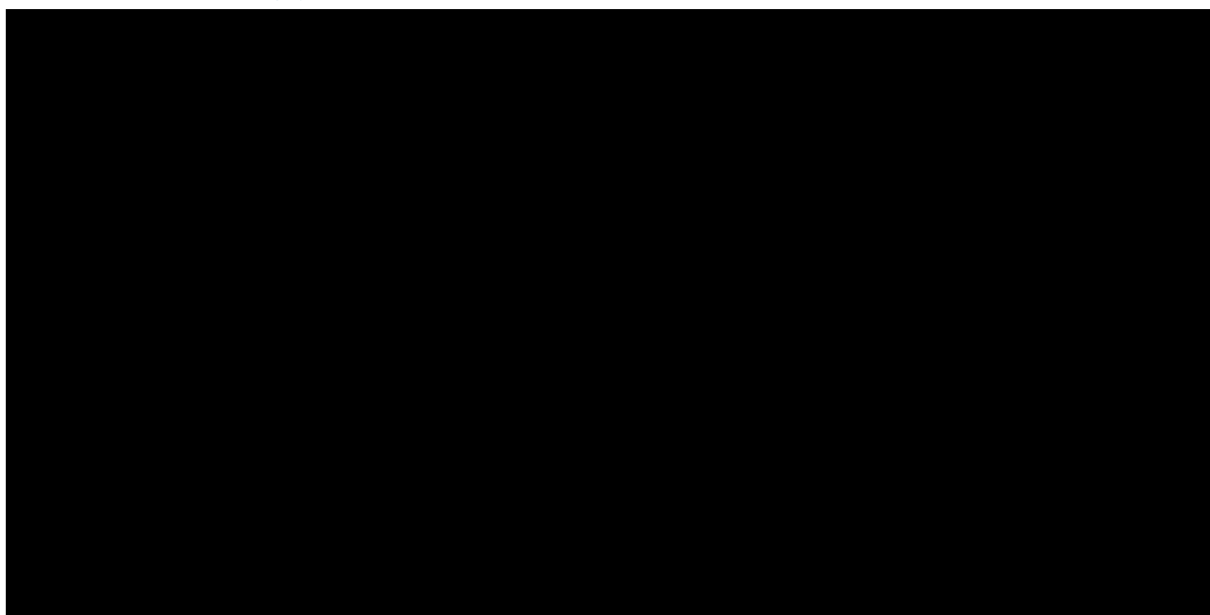


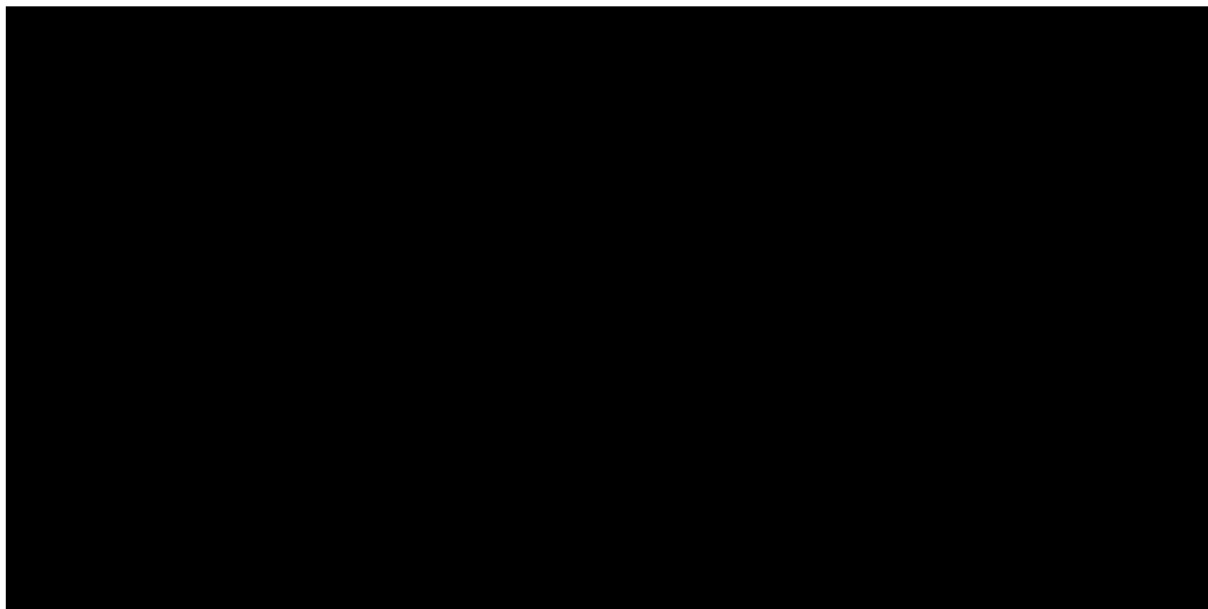
Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Różnica PALBO+FULV vs ABEMA+FULV
Koszty całkowite, w tym:	██████████	150 443 zł	██████████
Inhibitor CDK4/6	██████████	105 817 zł	██████████
Fulwestrant	6 442 zł	6 442 zł	0 zł
Koszty podania	23 589 zł	23 589 zł	0 zł
Diagnostyka w programie	11 230 zł	11 230 zł	0 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	11 806 zł	3 365 zł	8 441 zł

Uwzględniając proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia palbocyklibem i fulwestrantem we wnioskowanym wskazaniu wynosi ██████████ natomiast koszt terapii abemacyklibem i fulwestrantem ██████████ Koszt związany ze stosowaniem fulwestrantu był jednakowy w każdym z ramion leczenia. Koszty całkowite leczenia skojarzonego PALBO+FULV oszacowano na ██████████ względem terapii ABEMA+FULV.

Szczegółową strukturę kosztów całkowitych PALBO+FULV vs ABEMA+FULV zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.



7.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii skojarzonej palbocyklibem (produkt leczniczy IBRANCE) i fulwestrantem względem leczenia skojarzonego komparatorami (rybocyklib + fulwestrant lub abemacyklib + fulwestrant), bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono kolejno w poniższych tabelach (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	Palbocyklib + fulwestrant	Rybocyklib + fulwestrant	Różnica PALBO+FULV vs RYBO+FULV
Koszty całkowite, w tym:	302 597 zł	171 825 zł	130 772 zł
Inhibitor CDK4/6	249 530 zł	116 584 zł	132 946 zł
Fulwestrant	6 442 zł	6 442 zł	0 zł
Koszty podania	23 589 zł	23 589 zł	0 zł
Diagnostyka w programie	11 230 zł	11 230 zł	0 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	11 806 zł	13 980 zł	-2 174 zł

W przypadku braku uwzględnienia RSS, średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na 303 tys. zł dla terapii palbocyklibem i fulwestrantem oraz 172 tys. zł dla leczenia rybocyklibem i fulwestrantem. Koszt związany ze stosowaniem fulwestrantu był jednakowy w każdym z ramion leczenia. Koszty całkowite leczenia skojarzonego PALBO+FULV oszacowano na wyższe o 130,8 tys. zł w porównaniu do leczenia RYBO+FULV.

Szczegółową strukturę kosztów całkowitych PALBO+FULV vs RYBO+FULV zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

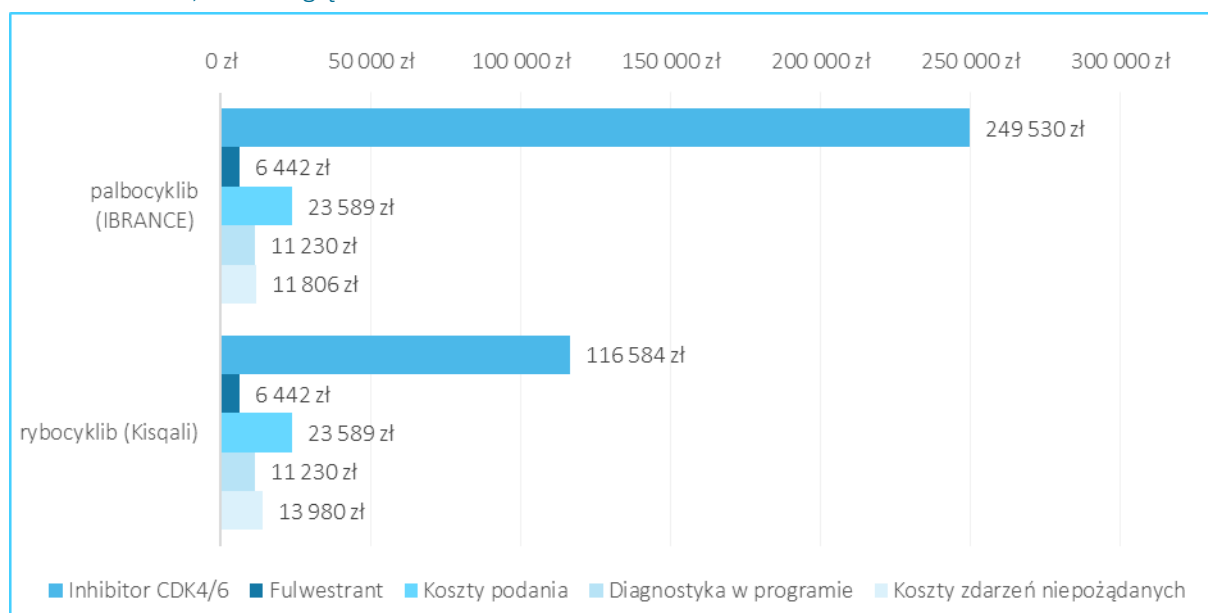


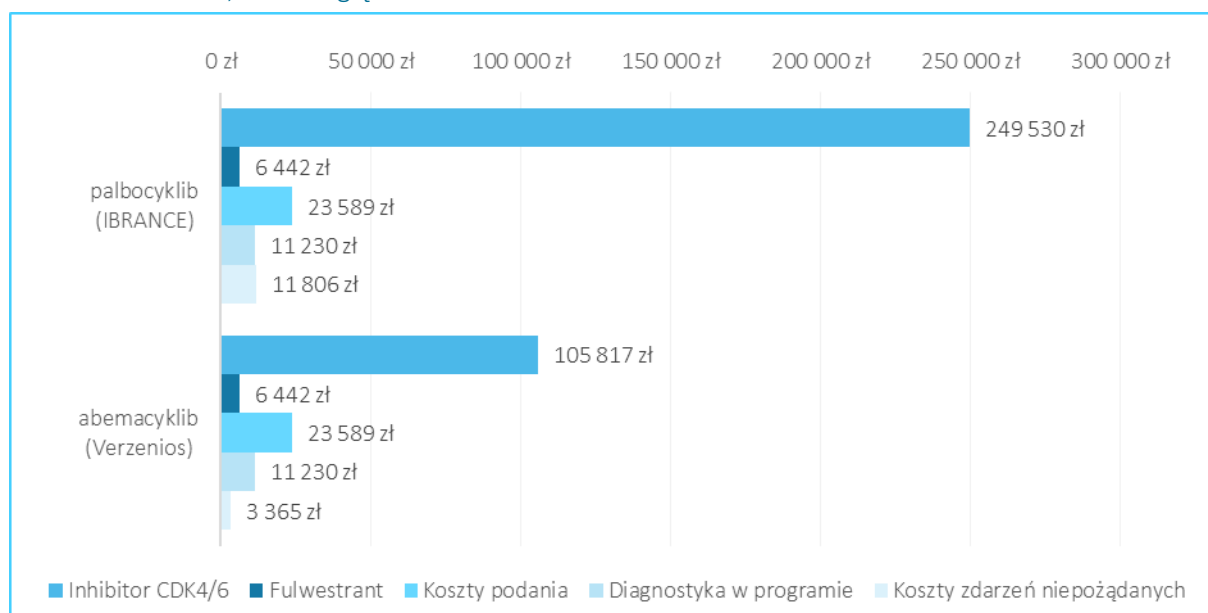
Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	Palbocyklib + fulwestrant	Abemacyklib+ fulwestrant	Różnica PALBO+FULV vs ABEMA+FULV
Koszty całkowite, w tym:	302 597 zł	150 443 zł	152 154 zł
Inhibitor CDK4/6	249 530 zł	105 817 zł	143 713 zł
Fulwestrant	6 442 zł	6 442 zł	0 zł
Koszty podania	23 589 zł	23 589 zł	0 zł
Diagnostyka w programie	11 230 zł	11 230 zł	0 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych	11 806 zł	3 365 zł	8 441 zł

Uwzględniając brak proponowanego RSS, średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na 303 tys. zł dla terapii palbocyklibem i fulwestrantem oraz 150 tys. zł dla leczenia abemacyklibem i fulwestrantem. Koszt związany ze stosowaniem fulwestrantu był jednaki w każdym z ramion leczenia. Koszty całkowite leczenia skojarzonego PALBO+FULV oszacowano na wyższe o 152,2 tys. w porównaniu do leczenia ABEMA+FULV.

Szczegółową strukturę kosztów całkowitych PALBO+FULV vs ABEMA+FULV zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnieniem RSS.



Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego IBRANCE.

8 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych:

- IBRANCE tabletki powlekane 21 tabl. a 125 mg,
- IBRANCE tabletki powlekane 21 tabl. a 100 mg,
- IBRANCE tabletki powlekane 21 tabl. a 75 mg,

przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

Wyniki analizy progowej ceny

wymienionych wyżej prezentacji leku IBRANCE netto oraz brutto w porównaniu do komparatorów (RYBO+FULV, ABEMA+FULV) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy progowej produktu IBRANCE; analiza podstawowa PALBO+FULV vs RYBO+FULV, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV.

	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
PALBO+FULV vs RYBO+FULV			
IBRANCE, 125 mg	██████	██████	██████
IBRANCE, 100 mg	██████	██████	██████
IBRANCE, 75 mg	██████	██████	██████
PALBO+FULV vs ABEMA+FULV			
IBRANCE, 125 mg	██████	██████	██████
IBRANCE, 100 mg	██████	██████	██████
IBRANCE, 75 mg	██████	██████	██████

Progową cenę hurtową brutto obliczono na ██████ względem ramienia RYBO+FULV oraz na ██████ względem ABEMA+FULV, dla wszystkich prezentacji leku IBRANCE. Wartość ta jest ██████ od efektywnej ceny hurtowej brutto (██████) kolejno o ██████ (względem RYBO+FULV) i ██████ (względem ABEMA+FULV).

9 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Deterministyczną analizę wrażliwości wykonano w celu identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu ich wartości na wyniki końcowe analizy podstawowej. Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego IBRANCE. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

9.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestranem względem komparatorów, w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, przedstawiono poniżej (PALBO+FULV vs RYBO+FULV - Tabela 27, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV - Tabela 28).

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów	Progowa cena zbytu netto IBRANCE tabletki powlekane [zł]		
	PALBO+FULV	w tym koszt IBRANCE	RYBO+FULV		21 tabl. a 125 mg	21 tabl. a 100 mg	21 tabl. a 75 mg
podstawowy			171 825 zł				
AW 1: Brak dyskontowania kosztów			175 581 zł				
AW 2: Horyzont = 1 rok			96 688 zł				
AW 3: Horyzont = 3 lata			243 383 zł				
AW 4: Podanie leków: AMB w ramach PL			153 478 zł				
AW 5: Cena punktu za świadczenia w PL -10%			169 466 zł				
AW 6: Cena punktu za świadczenia w PL +10%			174 184 zł				
AW 7: Cena RYBO- według danych NFZ			172 606 zł				
AW 9: Cena palbocyklibu -5%			171 825 zł				
AW 10: Cena palbocyklibu +5%			171 825 zł				
AW 11: Brak uwzględnienia RDI (RYBO)			189 312 zł				

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w niemal wszystkich wariantach AW leczenie z zastosowaniem PALBO+FULV było opcją względem RYBO+FULV w populacji wnioskowanej. Wyjątek stanowił wariant 11, w ramach którego testowano całkowity brak redukcji dawek rybocyklibu (RDI = 100%), uzyskując koszt terapii PALBO+FULV. Zakres kosztów inkrementalnych w testowanych scenariuszach wynosił od we wspomnianym wyżej wariancie dotyczącym 100% RDI dla rybocyklibu do w wariancie dotyczącym wzrostu ceny palbocyklibu o 5%.

Inkrementalne wyniki przedstawionej analizy wrażliwości PALBO+FULV vs RYBO+FULV zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, wariant z RSS.

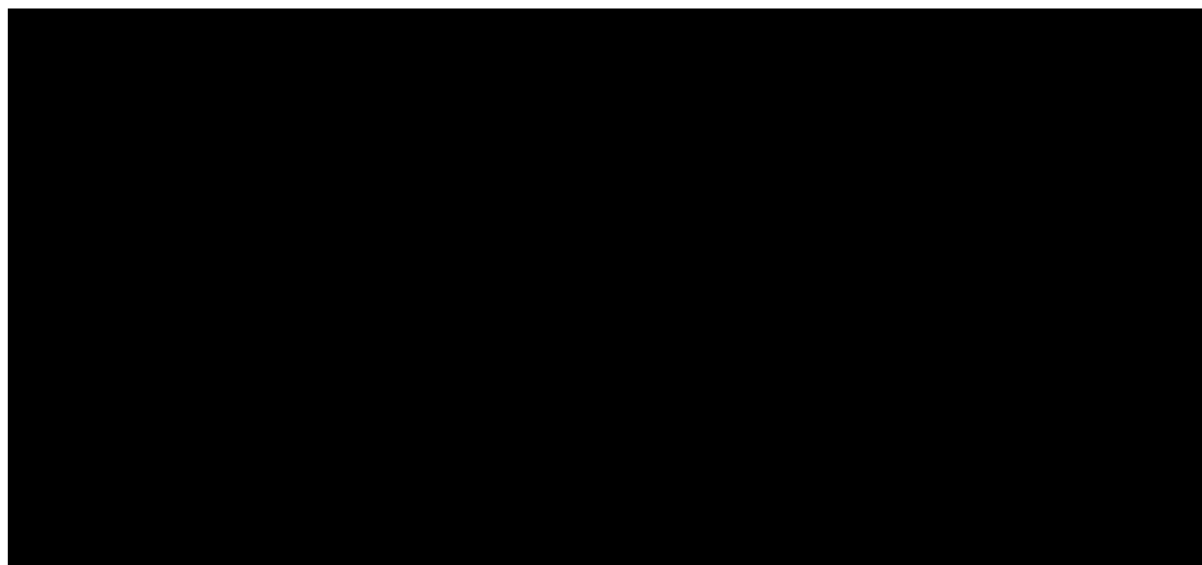


Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, z uwzględnieniem RSS.

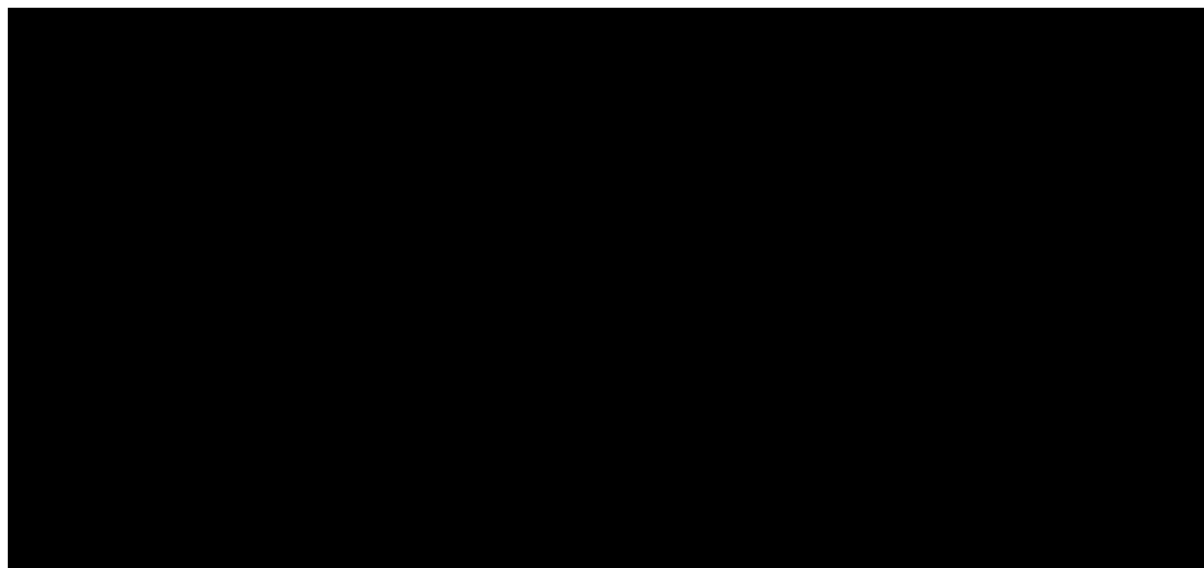
Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów	Progowa cena zbytu netto IBRANCE tabletki powlekane [zł]		
	PALBO+FULV	w tym koszt IBRANCE	ABEMA+FULV		21 tabl. a 125 mg	21 tabl. a 100 mg	21 tabl. a 75 mg
podstawowy			150 443 zł				
AW 1: Brak dyskontowania kosztów			153 949 zł				
AW 2: Horyzont = 1 rok			80 324 zł				
AW 3: Horyzont = 3 lata			217 222 zł				
AW 4: Podanie leków: AMB w ramach PL			132 096 zł				
AW 5: Cena punktu za świadczenia w PL-10%			148 084 zł				
AW 6: Cena punktu za świadczenia w PL +10%			152 801 zł				
AW 8: Cena ABEMA- według danych NFZ			150 443 zł				
AW 9: Cena palbocyklibu-5%			150 443 zł				
AW 10: Cena palbocyklibu +5%			150 443 zł				

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym z testowanych wariantów AW leczenie z zastosowaniem PALBO+FULV było opcją względem ABEMA+FULV w populacji wnioskowanej. Zakres kosztów inkrementalnych w testowanych

scenariuszach wynosił od [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym skrócenie horyzontu analizy do 1 roku, do [REDACTED] przy wydłużeniu horyzontu analizy do 3 lat.

Na kolejnym wykresie zobrazowano inkrementalne wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii PALBO+FULV z ABEMA+FULV.

Wykres 6. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, wariant z RSS.



9.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestranem względem komparatorów, w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawiono poniżej. (PALBO+FULV vs RYBO+FULV - Tabela 29, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV - Tabela 30).

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów	Progowa cena zbytu netto IBRANCE tabletki powlekane [zł]		
	PALBO+FULV	w tym koszt IBRANCE	RYBO+FULV		21 tabl. a 125 mg	21 tabl. a 100 mg	21 tabl. a 75 mg
podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	130 772 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 1: Brak dyskontowania kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	133 973 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 2: Horyzont = 1 rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	66 761 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 3: Horyzont = 3 lata	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	191 735 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 4: Podanie leków: AMB w ramach PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	130 772 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów	Progowa cena zbytu netto IBRANCE tabletki powlekane [zł]		
	PALBO+FULV	w tym koszt IBRANCE	RYBO+FULV		21 tabl. a 125 mg	21 tabl. a 100 mg	21 tabl. a 75 mg
AW 5: Cena punktu za świadczenia w PL-10%				130 772 zł			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w PL +10%				130 772 zł			
AW 7: Cena- według danych RYBO NFZ				129 991 zł			
AW 9: Cena palbocyklibu-5%				124 804 zł			
AW 10: Cena palbocyklibu +5%				136 741 zł			
AW 11: Brak uwzględnienia RDI (RYBO)				125 750 zł			

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie analizy wrażliwości leczenie z zastosowaniem terapii skojarzonej PALBO+FULV pozostawało bardziej kosztowną opcją leczenia wnioskowanej populacji docelowej w porównaniu do schematu RYBO+FULV.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, bez uwzględnienia RSS.

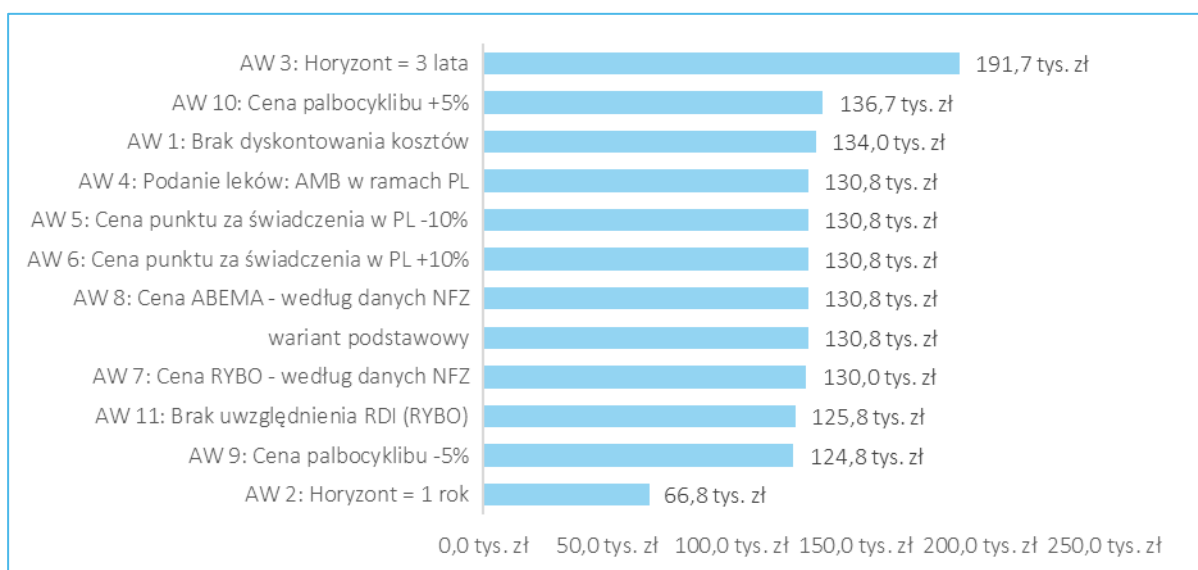
Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów	Progowa cena zbytu netto IBRANCE tabletki powlekane [zł]		
	PALBO+FULV	w tym koszt IBRANCE	ABEMA+FULV		21 tabl. a 125 mg	21 tabl. a 100 mg	21 tabl. a 75 mg
podstawowy				152 154 zł			
AW 1: Brak dyskontowania kosztów				155 606 zł			
AW 2: Horyzont = 1 rok				83 125 zł			
AW 3: Horyzont = 3 lata				217 897 zł			
AW 4: Podanie leków: AMB w ramach PL				152 154 zł			
AW 5: Cena punktu za świadczenia w PL-10%				152 154 zł			
AW 6: Cena punktu za świadczenia w PL +10%				152 154 zł			
AW 8: Cena ABEMA- według danych NFZ				152 154 zł			
AW 9: Cena palbocyklibu-5%				146 186 zł			
AW 10: Cena palbocyklibu +5%				158 123 zł			

Tak samo jak w przypadku zestawienia PALBO+FULV vs RYBO+FULV, wykonana analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – w każdym wariantcie analizy wrażliwości leczenie z

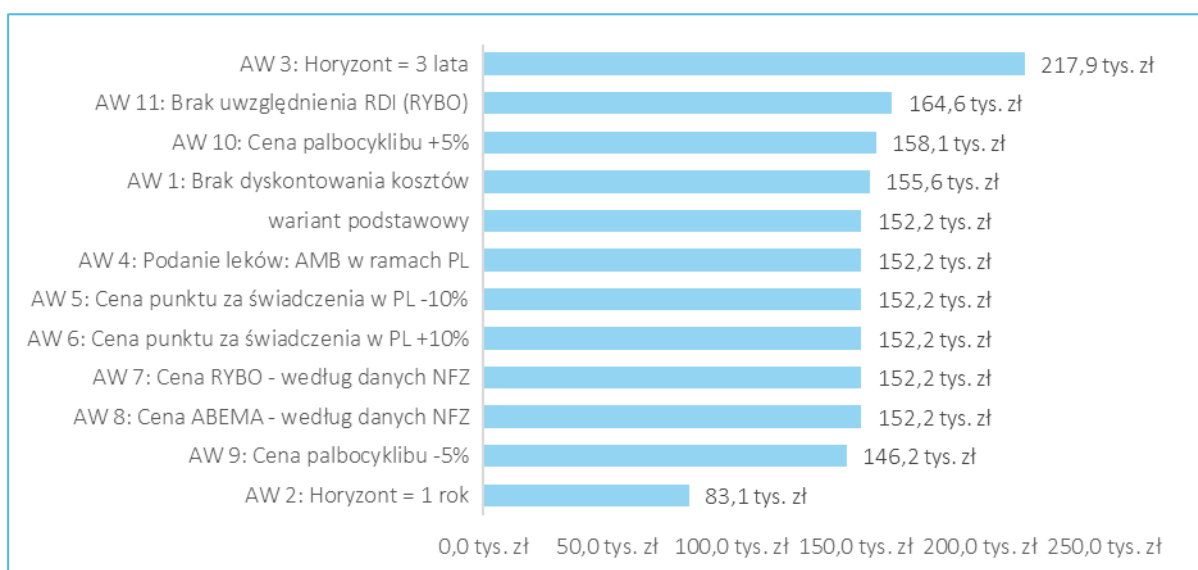
zastosowaniem terapii skojarzonej PALBO+FULV pozostawało bardziej kosztowną opcją leczenia wnioskowanej populacji docelowej w porównaniu do schematu ABEMA+FULV.

Na wykresach poniżej zobrazowano inkrementalne wyniki przedstawionej analizy wrażliwości kolejno dla porównania terapii PALBO+FULV z RYBO+FULV (Wykres 7) i ABEMA+FULV (Wykres 8) przy nieuwzględnieniu proponowanego RSS.

Wykres 7. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, wariant bez RSS.



Wykres 8. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, wariant bez RSS.



Warto zaznaczyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia

jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego IBRANCE.

10 Ograniczenia analizy

W analizie dla populacji chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami przyjęto założenie o równej efektywności klinicznej leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz przyjętych komparatorów (terapię skojarzoną: rybocyklib + fulwestrant oraz abemacyklib + fulwestrant). Założenie to znajduje swoje potwierdzenie w wynikach przeprowadzonej równoległej analizy klinicznej (opracowanie porównania pośredniego; AKL IBRANCE 2025), w której udowodniono równoważność tych interwencji.

Niemniej jednak wykonane porównanie pośrednie wiąże się z pewnymi ograniczeniami, związanymi z niepełną zgodnością populacji uwzględnionych badań RCT z populacją wnioskowaną (AKL IBRANCE 2025). Dodatkowo ze względu na ograniczenia metodologiczne, wyniki porównania pośredniego są mniej wiarygodne względem porównania *head-to-head*, co może wpływać na wyniki analizy.

Ponadto w ramach przeglądu badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji odnaleziono opracowanie *Colombo 2023*, w którym oprócz analizy minimalizacji-kosztów terapii skojarzonych PALBO+FULV, ABEMA+FULV i RYBO+FULV w populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi dodatkowo przeprowadzono porównanie przy wykorzystaniu metodyki analizy kosztów-żyteczności (zob. Załącznik 13.3.3), przy czym wykazano przewagę terapii PALBO +FULV nad schematami ABEMA+FULV i RYBO+FULV. Jak twierdzą autorzy, jest to scenariusz konserwatywny, który bierze pod uwagę porównywalną skuteczność kliniczną ocenianych ramion leczenia oraz wartości użyteczności stanów zdrowia z analizy *Lloyd 2006*. Biorąc pod uwagę dane dotyczące jakości życia, uzyskano niewielką dominację palbocyklibu ze względu na mniejszy wpływ zdarzeń niepożądanych na ocenę jakości życia, co skutkowało oszczędnościami dla płatnika oraz wzrostem jakości życia w przeliczeniu na pacjenta.

Podsumowując, przyjęcie techniki analitycznej w postaci analizy minimalizacji-kosztów, należy uznać za w pełni uzasadnione w kontekście dostępnych dowodów z porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie klinicznej, należy jednak zwrócić uwagę na różne podejścia stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HR+/HER2- raka piersi – biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy *Colombo 2023*,

przyjęte w niniejszym raporcie podejście analizy CMA można uznać za bardziej konserwatywne od przeprowadzenia analizy kosztów-żyteczności.

11 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych palbocyklibu (produkt leczniczy IBRANCE) w skojarzeniu z fulwestrantem, w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

Aktualnie produkt leczniczy IBRANCE jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi: w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia; w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej linii leczenia (MZ 17/06/2025). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych, w których palbocyklib jest objęty refundacją, o wskazanie leczenia pierwszej linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w ramach programu lekowego. Zatem nową pełną populację refundacyjną można podsumować według następujących kryteriów: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (po uprzedniej hormonoterapii) oraz progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Z uwagi na warunki rejestracyjne (w przypadku skojarzenia palbocyklibu z fulwestrantem wymagane jest uprzednie zastosowanie hormonoterapii) niemożliwe będzie włączenie tej terapii wyłącznie u chorych na raka piersi *de novo*.

W ramach programu lekowego B.9.FM. pacjentki z HR+/HER2- miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi mogą obecnie otrzymać terapie skojarzone rybocyklibem i fulwestrantem oraz abemacyklibem i fulwestrantem, dlatego też na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD IBRANCE 2025) jako właściwe komparatory dla PALBO+FULV uznano RYBO+FULV oraz ABEMA+FULV.

W związku z brakiem istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (AKL IBRANCE 2025), analizę ekonomiczną wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów. Wykonana analiza uwzględnia najistotniejsze koszty ponoszone przez płatnika, tzn. koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane przez NFZ, MZ, a także odnalezione postępowania przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców.

W analizie uwzględniono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych zgodnie z kartami charakterystyki produktu leczniczego właściwego dla danej substancji. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, uwzględniając rekomendowaną przez AOTMiT stopę dyskonta kosztów wynoszącą 5,0% rocznie. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział chorych w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016).

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorami, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego IBRANCE, wnioskowana interwencja jest bardziej kosztowna od obu komparatorów. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, iż ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, dzięki czemu nie jest obarczona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych oraz 4 analizy agencji HTA, które spełniają przyjęte kryteria włączenia.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

12 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem jest [REDAKTOWANE], średnio o [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia RYBO+FULV oraz o [REDAKTOWANE] względem terapii ABEMA+FULV w przeliczeniu na jedną pacjentkę w wariantcie z uwzględnieniem RSS, w leczeniu I linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Średni całkowity koszt leczenia przy uwzględnieniu proponowanego RSS we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na [REDAKTOWANE] dla terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestrantem, [REDAKTOWANE] dla skojarzenia rybocyklibu i fulwestrantu oraz [REDAKTOWANE] dla schematu abemacyklib + fulwestrant.

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 (takich jak palbocyklib) zrewolucjonizowało leczenie zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi, a ich zastosowanie w skojarzeniu z hormonoterapią (np. fulwestrantem) zmieniło standard leczenia tej choroby, znacząco poprawiając przeżycie całkowite i czas wolny od progresji. Mimo dostępności programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, uwzględniającego grupę pacjentek HR+, HER2- wciąż istnieje istotna luka kliniczna dotycząca braku dostępu do terapii skojarzonej palbocyklib + fulwestrant stosowanego jako leczenia I linii. Leczenie to jest bowiem obecnie finansowane jedynie dla chorych w II linii leczenia.

Wnioskowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem umożliwiłoby poszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach programu lekowego, co w znaczący sposób ułatwi leczenie pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, co jest zgodne z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018). Obecnie wiele pacjentek stosuje hormonoterapię już na etapie leczenia uzupełniającego, co wskazuje na zasadność zastosowania skojarzenia leku IBRANCE z fulwestrantem już na wcześniejszym etapie leczenia. Zmiana kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego umożliwi realizację leczenia zgodnie z aktualnymi dowodami naukowymi, poprawi rokowanie tej grupy chorych oraz zwiększy spójność polskiego systemu refundacyjnego z europejskimi standardami klinicznymi.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje
[REDAKTED]	przygotowanie modelu obliczeniowego, obliczenia, bieżące konsultacje
[REDAKTED]	analiza wrażliwości, obliczenia, opis wyników, przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, dyskusja
[REDAKTED]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, ostateczna weryfikacja raportu

13.2 Obliczenia wynikające z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w § 5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023); zob. tabela poniżej.

Tabela 31. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Rodzaj kosztu	Wartość
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (IBRANCE)	
w tym: koszt leku	
Koszt stosowania technologii opcjonalnej: RYBO+FULV	171 825 zł
Koszt stosowania technologii opcjonalnej: ABEMA+FULV	150 443 zł
Wynik zdrowotny technologii opcjonalnej- stan przed progresją choroby [^]	0,837
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: RYBO+FULV	102 643 zł
Współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: ABEMA+FULV	89 870 zł
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	150 443 zł
CZN IBRANCE, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	
IBRANCE, tabl. powł., 125 mg, 21 szt.	
IBRANCE, tabl. powł., 100 mg, 21 szt.	
IBRANCE, tabl. powł., 75 mg, 21 szt.	
UCZ IBRANCE, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania	
IBRANCE, tabl. powł., 125 mg, 21 szt.	
IBRANCE, tabl. powł., 100 mg, 21 szt.	
IBRANCE, tabl. powł., 75 mg, 21 szt.	

[^] Wyniki zdrowotne w postaci użyteczności stanu zdrowia wolnego od progresji choroby (PFS) według oceny EQ-5D (0,873) zaczerpnięto z analizy Jia 2025.

Oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji cena zbytu netto leku IBRANCE jest tożsama z ceną progową wyznaczoną w ramach analizy podstawowej (CMA) względem ABEMA+FULV (zob. Rozdział 8), co wynika z jednakowego efektu zdrowotnego porównywanych technologii.

13.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

13.3.1 Metodyka

13.3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

13.3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji.

Tabela 32. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Leczenie I linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami	inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	produkt leczniczy IBRANCE (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem	inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Metodyka	raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim	niezgodna z kryteriami włączenia

13.3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań przeprowadzono **25 czerwca 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią

wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku IBRANCE w leczeniu HR+/HER2-ABC/mBC – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 316 339
#2	(palbociclib OR IBRANCE) AND fulvestrant	419
#3	#1 AND #2	21
#4	(advanced OR metastatic) AND breast cancer	119 551
#5	#3 AND #4	18

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku IBRANCE w leczeniu HR+/HER2-ABC/mBC – *Cochrane Library*.

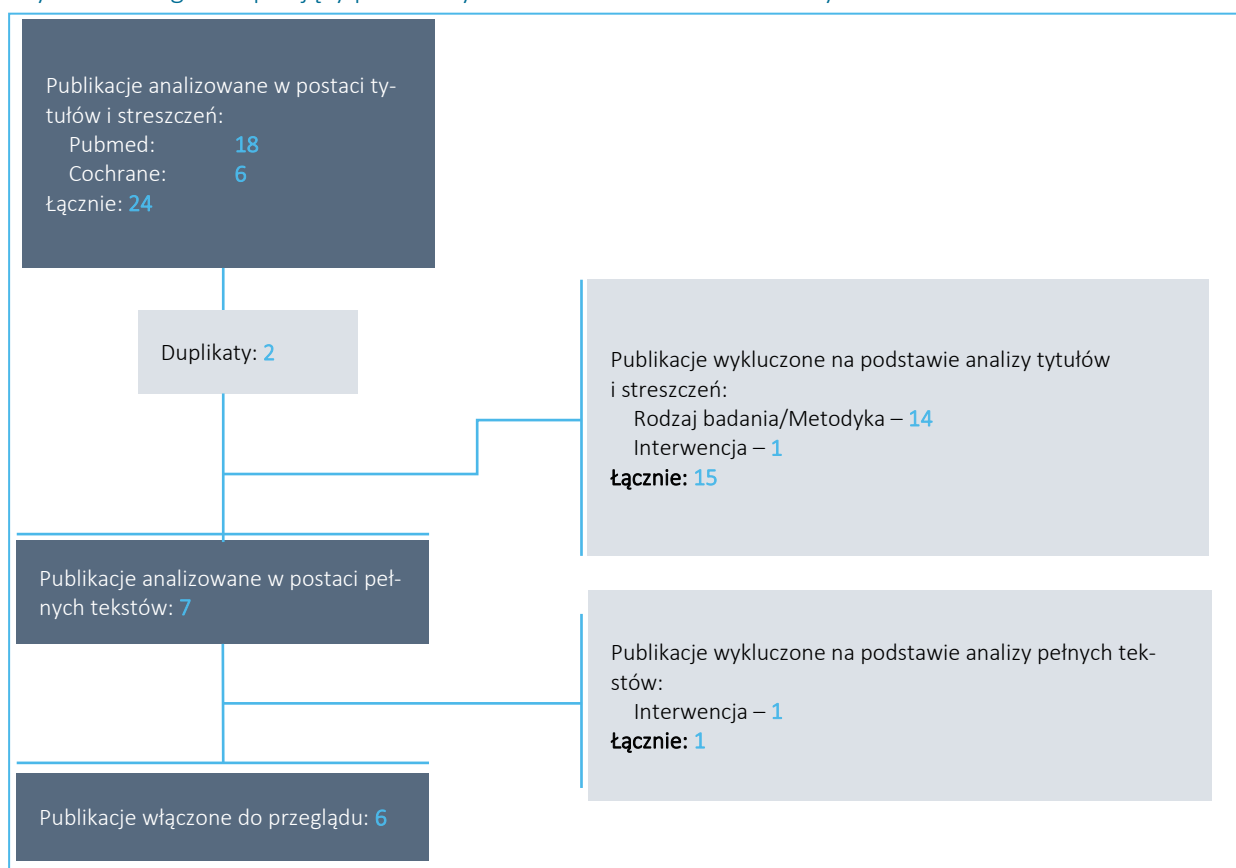
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	117 125
#2	(palbociclib OR IBRANCE) AND fulvestrant	312
#3	#1 AND #2	6
#4	(advanced OR metastatic) AND breast cancer	14 187
#7	#3 AND #4	6

13.3.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **24 publikacje**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla IBRANCE.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu – charakterystykę oraz najważniejsze wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Colombo 2023 (Włochy)	• Populacja: Chore na zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: model semi-Markowa; • Typ analizy: CMA, CUA, CEA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €; • Horyzont: dożywotni (15-letni); • Dyskontowanie: 3,0% (koszty i efekty); • Użyteczności: analiza <i>Lloyd 2006</i>¹; • Źródło danych klinicznych: analiza MAIC <i>Rugo 2021</i>², obejmująca badania <i>PALOMA-3</i>³, <i>MONARCH 2</i>⁴, <i>MONALEESA-3</i>⁵; • Próg opłacalności: 25 000-40 000 €/QALY⁶	PALBO+FULV vs RYBO+FULV, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV	<u>Wyniki CMA</u>
			Koszty w stanie przed progresją:
			• PALBO+FULV: 33 621 €
			• RYBO+FULV: 33 926 €
			• ABEMA+FULV: 33 865 €
			Koszty w stanie po progresji:
			• PALBO+FULV: 10 341 €
			• RYBO+FULV: 10 341 €
			• ABEMA+FULV: 10 341 €
			Koszty opieki terminalnej:
			• PALBO+FULV: 1 983 €
			• RYBO+FULV: 1 983 €

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
			• ABEMA+FULV: 1 983 € <u>Wyniki CUA/CEA:</u> PALBO+FULV jest terapią dominującą względem RYBO+FULV i ABEMA+FULV
<i>Darvishi 2023</i> (Iran)	• Populacja: Chore na przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: PSM; • Typ analizy: CUA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; • Horyzont: dożywotni (15-letni); • Dyskontowanie: 5,0% (koszty i efekty); • Użyteczności: analiza <i>Galve-Calvo 2018</i>²⁰; • Źródło danych klinicznych: analizy <i>Cristofanilli 2016</i>²¹, <i>Turner 2018</i>²² • Próg opłacalności: 5 934 \$/QALY (8 000 000 000 IRR/QALY)	PALBO irański+FULV vs EVE irański+FULV²³; PALBO zagraniczny+FULV vs EVE zagraniczny+FULV²³	PALBO irański+FULV vs EVE irański+FULV: <u>ICUR: 4 201 \$/QALY</u> PALBO zagraniczny+FULV vs EVE zagraniczny+FULV: zdominowany
<i>Gupta 2022</i> (Indie)	• Populacja: Chore na przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: model Markowa; • Typ analizy: CUA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w ₹ i \$; • Horyzont: dożywotni; • Dyskontowanie: 3,0% (koszty i efekty); • Użyteczności: analiza <i>Prinja 2021</i>⁷; • Źródło danych klinicznych: badanie <i>MONALEESA-3</i>; • Próg opłacalności: 141 493 ₹/QALY (1 927 \$/QALY)	PALBO+FULV vs FULV	Scenariusz I: zgodnie z obowiązującymi cenami rynkowymi leków • <u>ICUR: 4 854 037 ₹/QALY (66 131 \$/QALY)</u> • Δ QALY: 0,41* • Δ koszty: 2 019 382 ₹* Scenariusz II – zgodnie ze stawkami refundacyjnymi ustalonymi przez publicznie finansowany narodowy system ubezpieczeń zdrowotnych • <u>ICUR: 3 868 085 ₹/QALY (52 698 \$/QALY)</u> • Δ QALY: 0,41* • Δ koszty: 1 609 206 ₹*
<i>Mamiya 2017</i> (Stany Zjednoczone)	• Populacja: Chore na zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: DES; • Typ analizy: CUA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; • Horyzont: dożywotni; • Dyskontowanie: 3,0% (koszty i efekty); • Użyteczności: analizy <i>Mistry 2018</i>¹⁶, <i>Lloyd 2006</i>¹; • Źródło danych klinicznych: badania <i>PALOMA-1/TRIO-18</i>⁸, <i>PALOMA-3</i>³, analizy <i>Baselga 2012</i>⁹, <i>Bonotto</i>	PALBO+FULV vs FULV	• <u>ICUR: 918 166 \$/QALY</u> • Δ QALY: 0,12 • Δ koszty: 114 591 \$

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
2015 ¹⁴ , Kuderer 2006 ¹¹ , Christakis 1996 ¹² , Durkee 2015 ¹³ , Connor 2007 ¹⁴ , Arias 2015 ¹⁵ ; • Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY ⁶			
Zhang 2019 (Stany Zjednoczone, Chiny)	• Populacja: Chore na przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: model Markowa; • Typ analizy: CUA, CEA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; • Horyzont: dożywotni (10 lat); • Dyskontowanie: 3,0% Stany Zjednoczone, 5% Chiny; • Użyteczności: analizy Lidgren 2007 ¹⁷ , Sherrill 2008 ¹⁸ • Źródło danych klinicznych: badanie PALOMA-3; • Próg opłacalności: 58 480 \$/QALY	PALBO+FULV vs FULV	Perspektywa Stany Zjednoczone: • ICUR: 488 854 \$/QALY • ICER: 334 062 \$/LYG • Δ QALY: 0,568* • Δ LY: 0,83* • Δ koszty: 277 504 \$* Perspektywa Chiny: • ICUR: 182 779 \$/QALY • ICER: 123 925 \$/LYG • Δ QALY: 0,618* • Δ LY: 0,912* • Δ koszty: 112 974 \$*
Zhu 2023 (Chiny)	• Populacja: Chore na przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi • Sposób modelowania: model Markowa; • Typ analizy: CUA; • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; • Horyzont: dożywotni (10 lat); • Dyskontowanie: 5,0% Stany Zjednoczone, 5% Chiny; • Użyteczności: analiza Xu 2016 ¹⁹ • Źródło danych klinicznych: badanie PALOMA-3; • Próg opłacalności: 58 480 \$/QALY	PALBO+FULV vs FULV	• ICUR: 55 224,90 \$/QALY • Δ QALY: 0,65 • Δ koszty: 36 139.94 \$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–690;
- Rugo HS, Haltner A, Zhan L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of palbociclib versus ribociclib and abemaciclib in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer. *J Comp Eff Res*. 2021;10(6):457–467. PMID: 33626934. doi:10.2217/ce-2020-0272;
- Turner NC, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1672–1673. doi:10.1056/NEJMoa1505270;
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi:10.1200/JCO.2018.78.9909;
- Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;6(1):116–124;
- we Włoszech nie ma przyjętej oficjalnej wartości progu opłacalności; wytyczne Włoskiego Stowarzyszenia Ekonomiki Zdrowia (AIES; Associazione Italiana di Economia Sanitaria) sugerują zastosowanie progu opłacalności w przedziale 25 000-40 000 €/QALY; Dodatkowe dopuszczalne progi opłacalności we Włoszech wynoszą 36 500 €/QALY i 60 000 €/QALY, obliczone w badaniach: Lucioni C, Ravasio R. Come valutare i risultati di uno studio farmacoeconomico? *Pharmacoecon Ital Res Articles*. 2004;3:121–130. doi:10.1007/BF03320630 oraz Mes-sori A, Santarasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: statodell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *Pharmacoecon Ital Res Articles*. 2003;5:53–67. doi:10.1007/BF03320605.
- Prinja S, Dixit J, Gupta N, Mehra N, Singh A, Krishnamurthy MN, et al. Development of National Cancer Database for Cost and Quality of Life (CaDCQoL) in India: a protocol. *BMJ Open*. 2021;11(7):e048513.
- Finn RS, Crown JP, Lang I et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 25–35;
- Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–529;

- 10 Bonotto M, Gerratana L, Iacono D et al. Treatment of metastatic breast cancer in a real-world scenario: is progression-free survival with first line predictive of benefit from second and later lines? *Oncologist* 2015; 20: 719–724;
- 11 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–2266;
- 12 Christakis NA, Escarce JJ. Survival of medicare patients after enrollment in hospice programs. *N Engl J Med* 1996; 335: 172–178;
- 13 Durkee BY, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 34: 902–909;
- 14 Connor SR, Pyenson B, Fitch K et al. Comparing hospice and nonhospice patient survival among patients who die within a three-year window. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 238–246;
- 15 Arias E. United States Life Tables, 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64: 1–63.
- 16 Mistry R, May JR, Suri G, Young K, Brixner D, Oderda G, et al. Costeffectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole and letrozole monotherapy in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a U.S. payer perspective. *J Manag Care Special Pharm.* (2018) 24:514– 23. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514
- 17 Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007;16:1073 e1081;
- 18 Sherrill B, Amonkar MM, Stein S, Walker M, Geyer C, Cameron D. QTWIST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2008;99:711 e715;
- 19 Xu X, Wang M, Li S, Chen G. A study on the measurement of health utility values of breast cancer patients. *China Health Economy* (2016) 35:21–4. doi: 10.7664/ CHE20160305;
- 20 Galve-Calvo E, González-Haba E, Gostkiewicz J, et al. Costeffectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the firstline treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2018;10:773. doi: 10.2147/CEOR. S178934;
- 21 Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0;
- 22 Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379 (20):1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527;
- 23 Autorzy odnotowali znaczne różnice w cenach produktów irańskich w porównaniu do zagranicznych, zawierających palbocyklib i ewerolimus, w związku z czym w analizie potraktowano je jako osobne ramiona leczenia.

W każdej z włączonych analiz populację docelową stanowiły chore na zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi. W każdej z analiz przeprowadzono ocenę kosztów-użyteczności, dodatkowo w analizie *Colombo 2023* odnaleziono wyniki minimalizacji-kosztów. We wszystkich dokumentach odnaleziono wyniki porównania ocenianej interwencji oraz komparatorów (terapię skojarzone rybocyklib + fulwestrant, abemacyklib + fulwestrant, monoterapia fulwestrantem). Horyzont czasowy w każdej z analiz miał w założeniu być na tyle długi, aby ocenić efektywność leczenia PALBO+FULV w ciągu całego życia większości pacjentek.

W analizie minimalizacji-kosztów *Colombo 2023* wykazano oszczędności w przypadku stosowania terapii PALBO+FULV względem RIB+FULV w wysokości 305 € oraz w wysokości 243 € w zestawieniu z ABEMA+FULV, w dożywotnim horyzoncie analizy. Różnica wynika z niższych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych w ramieniu PALBO+FULV oraz niższych kosztów monitorowania leczenia. W przypadku analiz kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności *Colombo 2023* wykazano dominację terapii PALBO +FULV w porównaniu z ABEMA+FULV i RYBO+FULV. Jest to scenariusz konserwatywny, który bierze pod uwagę porównywalną skuteczność kliniczną ocenianych ramion leczenia oraz wartości użyteczności stanów zdrowia z analizy *Lloyd 2006*. Biorąc pod uwagę dane dotyczące jakości życia, uzyskano niewielką dominację palbocyklibu ze względu na mniejszy wpływ zdarzeń niepożądanych na ocenę jakości życia, co skutkowało oszczędnościami dla płatnika oraz wzrostem jakości życia w przeliczeniu na pacjenta.

W analizach kosztów-użyteczności uzyskano wyniki ICUR w wysokości 4 201 \$/QALY (*Darvishi 2023*), 66 131 \$/QALY (*Gupta 2022*), 918 166 \$/QALY (*Mamiya 2017*), 488 854 \$/QALY (*Zhang 2019*), 182 779 \$/QALY (*Zhang 2019*), *Zhu 2023* (55 224,90 \$/QALY) dla terapii skojarzonej palbocyklibem i fulwestranem w porównaniu z fulwestranem. Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosił od 0,12 (*Mamiya 2017*) do 0,65 (*Zhu 2023*).

13.3.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Dodatkowo 25 czerwca 2025 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu IBRANCE w skojarzeniu z fulwestranem, w leczeniu I linii HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, w ramach programu lekowego, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD IBRANCE 2025*):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *Wales Medicines Strategy Group / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWMSG/AW-TTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG/G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health / Canada's Drug Agency (CADTH/CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Oceny ekonomiczne terapii palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem odnaleziono na stronach kanadyjskiej agencji *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH 2019)*, francuskiej *Haute Autorité de Santé (HAS 2017)*, irlandzkiej *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2017)* oraz brytyjskiej *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019)*. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego zagranicznych analiz HTA odnaleziono także dokument szkockiej agencji *Scottish Medicines Consortium (SMC 2019)*, zawierającej analizę kosztów-użyteczności schematu PALBO+FULV względem FULV, jednak z uwagi na poufność danych nie przedstawiono wyników tej analizy. Odnaleziono również dokument brytyjskiej agencji *NICE 2022*, zawierający ocenę kosztów schematów PALBO+FULV, ABEMA+FULV i RYBO+FULV. W ocenie tej przyjęto brak istotnych różnic w efektywności klinicznej cyklibów, a wyniki porównania kosztów uwzględnionych terapii również pozostały niejawne. Z uwagi na brak możliwości przedstawienia wyników analiz *SMC 2019* oraz *NICE 2022*, z powodu ich niejawności, nie przedstawiono ich w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2019 (Kanada)	- Populacja: Chore na zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi - Sposób modelowania: PSM - Typ analizy: CUA, CEA - Perspektywa: płatnika, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni (15 lat) - Dyskontowanie: b.d. - Źródło danych klinicznych: badanie <i>PALOMA-3</i> - Źródło użyteczności: badanie <i>PALOMA-3</i> - Próg opłacalności: b.d.	PALBO+FULV vs FULV, PALBO+FULV vs EVE+EXE	Analiza wnioskodawcy PALBO+FULV vs FULV <u>ICUR: 191 613 \$/QALY</u> Δkoszty: 89 472 \$ ΔQALY: 0,47 ΔLY: 0,54
			PALBO+FULV vs EVE+EXE <u>ICUR: 122 172 \$/QALY</u> Δkoszty: 19 856 \$ ΔQALY: 0,163 ΔLY: 0,214
			Analiza Komisji CADTH PALBO+FULV vs FULV <u>ICUR: 224 756 \$/QALY – 294 552 \$/QALY</u> Δkoszty: 75 039 – 98 244 \$ ΔQALY: 0,273 – 0,467 ΔLY: 0,153 – 0,54
			PALBO+FULV vs EVE+EXE <u>ICUR: 633 600 \$/QALY – 698 289 \$/QALY</u> Δkoszty: 7 454 – 29 302 \$ ΔQALY: 0,026 – 0,142 ΔLY: 0
			ICUR: 266 219 €/QALY Δkoszty: 107 010 €* ΔQALY: 0,4 ΔLY: 0,1
HAS 2017 (Francja)	- Populacja: Chore na zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi - Sposób modelowania: semi-Markowa - Typ analizy: CUA, CEA - Perspektywa: płatnika, koszty w €	PALBO+FULV vs FULV	

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
	▪ Horyzont: 10 lat ▪ Dyskontowanie: 4% ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Źródło użyteczności: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Próg opłacalności: b.d.		
<i>NCPE 2017</i> (Irlandia)	▪ Populacja: Chore na zaawansowanego lub przerzutowego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika, koszty w € ▪ Horyzont: 15 lat ▪ Dyskontowanie: 4% ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Źródło użyteczności: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Próg opłacalności: 45 000 €/QALY	PALBO+FULV vs FULV	<u>ICUR: 256 993 €/QALY</u> Δkoszty: 63 306 €* ΔQALY: 0,25
<i>NICE 2019</i>	▪ Populacja: Chore na zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Źródło użyteczności: badanie <i>PALOMA-3</i> ▪ Próg opłacalności: 45 000 £/QALY	PALBO+FULV vs EVE+EXE	<u>ICUR: dominujący</u>

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
 EVE – ewerolimus;
 EXE - eksemestan.

W analizie *CADTH 2019* wyszukano informacje dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR wyniosła odpowiednio: 191 613 \$/QALY w przypadku zestawienia PALBO+FULV z fulwestrantem oraz 122 172 \$/QALY odnośnie zestawienia PALBO+FULV ze schematem EVE+EXE. Według autorów raportu *CADTH 2019*, podstawowy ICUR wyniósłby odpowiednio: 224 756 \$/QALY – 294 552 \$/QALY w przypadku zestawienia PALBO+FULV z fulwestrantem oraz 633 600 \$/QALY – 698 289 \$/QALY odnośnie zestawienia PALBO+FULV ze schematem EVE+EXE.

Analizę *HAS 2017* przeprowadzono w populacji chorych na zaawansowanego HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi, za komparator przyjęto fulwestrant. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR wyniosła 266 219 €/QALY. Podobnie w analizie *NCPE2017* odnaleziono ocenę przeprowadzoną w populacji

chorych na zaawansowanego lub HR-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi, również za komparator przyjmując fulwestrant. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR wyniosła 256 993 €/QALY.

W raporcie *NICE 2019* odnaleziono ocenę PALBO+FULV ze schematem EVE+EXE. Zgodnie z wynikami, leczenie palbocyklibem prowadziło do uzyskania wyższej liczby lat życia (LYs) oraz wyższej wartości QALY w porównaniu z ewerolimusem w połączeniu z eksemestanem. Krzywa akceptowalności efektywności kosztowej wskazywała, że istnieje prawdopodobieństwo, że palbocyklib w połączeniu z fulwestrantem jest opłacalny kosztowo w porównaniu z ewerolimusem i eksemestanem przy progu 30 000 za £/QALY (ICUR dominujący, szczegółowe wyniki niejawne).

Spis Tabel

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na AEs (<i>ChPL IBRANCE</i>).	16
Tabela 2. Zalecane dostosowanie dawki rybocyklibu ze względu na AEs (<i>ChPL Kisqali</i>).	17
Tabela 3. Zalecane dostosowanie dawki rybocyklibu ze względu na AEs (<i>ChPL Verzenios</i>).	18
Tabela 4. Obecne warunki finansowania leku IBRANCE (<i>MZ 17/06/2025</i>).	19
Tabela 5. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku IBRANCE.	20
Tabela 6. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).	24
Tabela 7. Ceny jednostkowe leku IBRANCE (palbocyklib; <i>MZ 17/06/2025</i> , dane od Wnioskodawcy).	25
Tabela 8. Ceny jednostkowe rybocyklibu i abemacyklibu (<i>platformazakupowa.pl</i>).	25
Tabela 9. Ceny jednostkowe rybocyklibu i abemacyklibu (<i>NFZ 02/09/2024, NFZ 29/2024/IV</i>).	26
Tabela 10. Cena jednostkowa fulwestrantu.	26
Tabela 11. Wartości RDI bez korekty o przerwy w leczeniu oraz z uwzględnieniem korekt dla rybocyklibu (<i>Siljander 2022</i>).	27
Tabela 12. Zestawienie wartości RDI dla PALBO, RYBO, ABEMA, wykorzystanych do oszacowania zużycia leków.	27
Tabela 13. Koszt inhibitorów CDK4/6 w jednym cyklu.	28
Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do <i>NFZ 9/2025/DGL</i> oraz zał. 1e do <i>NFZ 10/2024/DGL</i>).	29
Tabela 15. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PALBO+FULV (<i>NFZ 9/2025/DGL</i>).	30
Tabela 16. Miesięczne koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia podtrzymującego.	30
Tabela 17. Częstości występowania AEs hematologicznych ≥ 3 stopnia uwzględnione w modelu, skorygowane w porównaniu pośrednim (badania <i>PALOMA-3, FLIPPER, MONALEESA-3, MONARCH 2, MONARCH-Plus</i>).	31
Tabela 18. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024</i>).	32
Tabela 19. Średni koszt leczenia AEs na 1 pacjentkę (<i>statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024, Albanell 2022, Slamon 2018, Sledge 2017</i>).	32
Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	33
Tabela 21. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	34
Tabela 22. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	36
Tabela 23. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	37
Tabela 24. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	38

Tabela 25. Analiza minimalizacji kosztów, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	39
Tabela 26. Wyniki analizy progowej produktu IBRANCE; analiza podstawowa PALBO+FULV vs RYBO+FULV, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV.	41
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, z uwzględnieniem RSS.	42
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, z uwzględnieniem RSS.	43
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, bez uwzględnienia RSS.	44
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, bez uwzględnienia RSS.	45
Tabela 31. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.	52
Tabela 32. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	53
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku IBRANCE w leczeniu HR+/HER2-ABC/mBC – <i>Pubmed</i>	54
Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku IBRANCE w leczeniu HR+/HER2-ABC/mBC – <i>Cochrane Library</i>	54
Tabela 35. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	55
Tabela 36. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	60

Spis Wykresów

Wykres 1. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	36
Wykres 2. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.	37
Wykres 3. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs RYBO+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.	39
Wykres 4. Wyniki CMA w podziale na kategorie kosztowe; PALBO+FULV vs ABEMA+FULV; analiza podstawowa, bez uwzględnieniem RSS.	40
Wykres 5. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, wariant z RSS.	43
Wykres 6. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, wariant z RSS.	44
Wykres 7. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs RYBO+FULV, wariant bez RSS.	46
Wykres 8. Wynik analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, PALBO+FULV vs ABEMA+FULV, wariant bez RSS.	46
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla IBRANCE.	55

Piśmiennictwo

- AKL IBRANCE 2025** Aestimo s.c. IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- Albanell 2022** Albanell J, Martínez MT, Ramos M, O'Connor M, de la Cruz-Merino L, Santaballa A, Martínez-Jañez N, Moreno F, Fernández I, Alarcón J, Virizuela JA, de la Haba-Rodríguez J, Sánchez-Rovira P, González-Cortijo L, Margelí M, Sánchez-Muñoz A, Antón A, Casas M, Bezares S, Rojo F. Randomized phase II study of fulvestrant plus palbociclib or placebo in endocrine-sensitive, hormone receptor-positive/HER2-advanced breast cancer: GEICAM/2014-12 (FLIPPER). *Eur J Cancer*. 2022 Jan;161:26-37. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.010. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902765.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD IBRANCE 2025** Aestimo s.c. IBRANCE® (palbocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- CADTH 2019** pan-Canadian Oncology Drug Review. Palbociclib (Ibrance) with Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer. Final Economic Guidance Report. May 3, 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10150PalbociclibFulvestrantMBC_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03May2019_final.pdf. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- ChPL IBRANCE** Charakterystyka produktu leczniczego IBRANCE (palbocyklib). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>. Data ostatniego dostępu: 12.05.2025 r.
- Colombo 2023** Colombo GL, Valentino MC, Fabi A, et al. Economic Evaluation for Palbociclib Plus Fulvestrant vs Ribociclib Plus Fulvestrant and Abemaciclib Plus Fulvestrant in Endocrine-Resistant Advanced or Metastatic Breast Cancer in Italy. *TCRM*. 2023;Volume 19:301-312. doi:10.2147/TCRM.S391769
- Cristofanilli 2016** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- Darvishi 2023** Darvishi A, Abdi Dezfouli R, Fazaeli A, Daroudi R, Zandieh N. Is Palbociclib a cost-effective strategy in the second-line treatment of metastatic breast cancer in Iran? *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2023;23(10):1201-1210. doi:10.1080/14737167.2023.2263167
- DGL 23/05/2025** Komunikat DGL z dnia 23.05.2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr

- 9/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- EMA IBRANCE** European Medicines Agency. Ibrance (palbociclib). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrance>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- EMA Kisqali** European Medicines Agency. Kisqali (ribociclib). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- EMA Verzenios** European Medicines Agency. Verzenios (abemaciclib). Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- Gupta 2022** Gupta N, Gupta D, Dixit J, et al. Cost Effectiveness of Ribociclib and Palbociclib in the Second-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer in Post-Menopausal Indian Women. *Appl Health Econ Health Policy*. 2022;20(4):609-621. doi:10.1007/s40258-022-00731-2
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. AVIS D'EFFICIENCE. IBRANCE® (palbociclib). Date de validation par la CEESP : 11 juillet 2017. Dostęp online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2761877/fr/ibrance-palbociclib-inhibiteur-de-proteine-kinase. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- Hu 2024** Hu X, Zhang Q, Sun T, et al. Abemaciclib plus non-steroidal aromatase inhibitor or fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results of the randomized phase III MONARCH plus trial. *Chinese Medical Journal*. 2025;138(12):1477-1486. doi:10.1097/CM9.0000000000003151
- Jia 2025** Jia C, Zhang S, Wang J, et al. Cost-effectiveness of CDK4/6 inhibitors for second-line HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in China. *Sci Rep*. 2025;15(1):12765. doi:10.1038/s41598-025-97504-3
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *BrJCancer*. 2006;95(6):683-690
- Mamiya 2017** Mamiya H, Tahara RK, Tolane SM, Choudhry NK, Najafzadeh M. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1825-1831. doi:10.1093/annonc/mdx201
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2018 poz. 469
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics. Palbociclib (Ibrance) for the treatment of hormone receptor positive, human epidermal growth factor 2 negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy. July 2017. Dostęp online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/09/Palcoiclib-Summary-2017.pdf>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.

- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.
- NFZ 03/03/2025** Raport refundacyjny z dnia 03-03-2025 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – grudzień 2024 r.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 29/2024/IV** Uchwała Rady NFZ z dnia 17.10.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- NFZ 9/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer [ID916]. Committee Papers. 2019. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta836/documents/committee-papers>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (Review of TA619) [ID3779]. Committee Papers. 2019. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta836/history>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- Siljander 2022** Siljander L, Hornemann AT, Møller AH. Real-world relative dose intensity in patients with advanced or metastatic breast cancer treated with cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in Sweden. Presented at the ISPOR Europe Congress 2022, Vienna, Austria and Virtual, 6-9 November 2022.
- Slamon 2018** Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922.
- Sledge 2017** Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580882.
- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium. palbociclib 75mg, 100mg, and 125mg hard capsules (Ibrance®). SMC2149. Dostęp online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/media/4533/palbociclib-ibrance-final-june-2019-for-website.pdf>. Data ostatniego dostępu: 02.06.2025 r.
- Turner 2015** Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-219. doi:10.1056/NEJMoa1505270
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U. 2023 poz. 1938.
- Verma 2016** Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *The Oncologist*. 2016;21(10):1165-1175. doi:10.1634/theoncologist.2016-0097

- Zhang 2019** Zhang Y, Zeng X, Deng H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Palbociclib as a Second-Line Endocrine Therapy for HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer From the US and Chinese Perspectives. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(6):1175-1185. doi:10.1016/j.clinthera.2019.04.033
- Zhu 2023** Zhu W, Zheng M, Xia P, Hong W, Ma G, Shen A. Cost-effectiveness of palbociclib plus fulvestrant as second-line therapy of women with HR+/HER2- advanced breast cancer - A Chinese healthcare system perspective. *Front Oncol*. 2023;13:1068463. doi:10.3389/fonc.2023.1068463