

Verzenios[®] (abemacyklib) w leczeniu
HR-dodatniego, HER2-ujemnego
raka piersi miejscowo zaawansowanego
lub z przerzutami w skojarzeniu
z niesteroidowym inhibitorem
aromatazy

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.
ul. Zwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Perspektywa	7
1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie	7
1.4 Cena przedmiotowej technologii	8
1.5 Mechanizm dzielenia ryzyka	9
2 Oszacowania populacji	10
2.1 Pacjenci, u których technologia może być stosowana	10
2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	11
2.3 Populacja, w której technologia jest stosowana	16
2.4 Populacja leczona przy pozytywnej decyzji o refundacji	16
3 Metodyka analizy wpływu na budżet	18
3.1 Analizowane koszty	18
3.1.1 Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ	18
3.1.2 Koszt pozostałych leków	22
3.1.3 Koszty podania leków	30
3.1.4 Koszty monitorowania	30
Porównywane scenariusze	33
3.1.5 Scenariusz istniejący	33
3.1.6 Nowy scenariusz	36
3.1.7 Analiza wrażliwości	37
4 Wyniki	38
4.1 Aktualne roczne wydatki NFZ	38
4.2 Wersja analizy bez uwzględnienia RSS	38
4.2.1 Wariant podstawowy	38
4.2.2 Wariant minimalny	39
4.2.3 Wariant maksymalny	40
4.3 Wersja analizy z RSS	41
4.3.1 Wariant podstawowy	41
4.3.2 Wariant minimalny	41
4.3.3 Wariant maksymalny	42
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	44
6 Dyskusja wyników i ograniczeń	45
7 Wnioski	46

Spis tabel	47
Bibliografia	49

Wykaz skrótów i akronimów

CD	cena detaliczna
CDK 4/6	kinaza zależna od cykliny 4. i 6 (ang. <i>cyclin-dependent kinase 4 and 6</i>)
CH	cena hurtowa
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	receptor hormonalny (ang. <i>hormone receptor</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAI	niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. <i>non-steroidal aromatase inhibitors</i>)
Obw. MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
PDD	najczęściej stosowana dobowa dawka leku (ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PLN	polski złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie wpływu na budżet płatnika objęcia leku Verzenios® (substancja czynna abemacyklib) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSAI) – anastrozol lub letrozol, finansowaniem w ramach programu lekowego. Rozważano objęcie finansowaniem w populacji chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2, dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

W niniejszej analizie uwzględniono finansowanie następujących prezentacji leku:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

Metoda

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta, przy uwzględnieniu współpłacenia pacjentów. Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, podyktowanego okresem obowiązywania decyzji o refundacji. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ analiza wpływu na budżet ma na celu przedstawienie przepływu środków finansowych w czasie, a nie obliczenie ich bieżącej wartości.

W analizie przeprowadzono szacowania dla dwóch scenariuszy: istniejącego (prezentującego sytuację, w której nie zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Verzenios®) oraz nowego (w którym założono, że zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Verzenios®). Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS. Uwzględniono również perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną. Dla uproszczenia modelu i tym samym jego większej przejrzystości, w niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić wyłącznie koszty leków, podania leków oraz koszty monitorowania terapii. Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków. Abemacyklib wydłuża czas przeżycia bez progresji, więc jego finansowanie spowoduje wolniejsze przechodzenie

do dalszych linii leczenia. Aby uwzględnić ten fakt, w analizie uwzględniono także koszty leków stosowanych po progresji, tj. w 2. linii leczenia. Dla uproszczenia założono, że w horyzoncie analizy nie dochodzi do leczenia w kolejnych (tj. dalszych niż druga) liniach, oraz pominięto zgony.

Wyniki



Podsumowanie

Objęcie refundacją produktu leczniczego Verzenios® jest uzasadnione, ze względu na jego udowodnioną skuteczność w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez progresji z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i brakiem pogorszenia jakości życia pacjentek w stadium zaawansowanego raka piersi. We wnioskowanym programie lekowym dla pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2 obecnie znajdują się dwa leki należące do grupy inhibitorów CDK 4/6 o podobnym mechanizmie działania, efektach terapeutycznych oraz profilu bezpieczeństwa – palbocyklid i rybocyklid. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do rozszerzenia opcji terapeutycznych dla tej populacji kobiet.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia leku Verzenios® (substancja czynna abemacyklib) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*, NSA) – anastrozol lub letrozol, finansowaniem w ramach programu lekowego. Rozważano skutki objęcia finansowaniem terapii w populacji chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2, dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), miejscowo zaawansowanego lub lokalnie nawrotowego raka piersi, jeśli leczenie miejscowe radykalne jest niemożliwe do zastosowania lub w raku piersi z przerzutami (IV stopień zaawansowania), u pacjentek niezależnie od ich stanu menopauzalnego, bez wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi.

W niniejszej analizie, analogicznie do analizy ekonomicznej [AE 2019], uwzględniono finansowanie następujących prezentacji leku:

- 150 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500993,
- 100 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500986,
- 50 mg w opakowaniu 70 tabl., kod EAN: 5014602500979.

1.2 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej tj. płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta, przy uwzględnieniu współpłacenia pacjentów. Współpłacenie wynika z faktu, że anastrozol, letrozol oraz eksemestan nie są refundowane w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi. Koszt wspomnianych leków jest niewielki, w związku z tym wydaje się, że będzie akceptowalny dla większości pacjentek.

1.3 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, podyktowanego okresem obowiązywania decyzji o refundacji. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ analiza wpływu na budżet ma na celu przedstawienie przepływu środków finansowych w czasie, a nie obliczenie ich bieżącej wartości.

Na potrzeby umiejscowienia horyzontu analizy w czasie, założono, że datą wprowadzenia refundacji dla wnioskowanej interwencji jest styczeń 2020 r., co oznacza objęcie przedziału czasowego od 1 stycznia 2020 r. do 31 grudnia 2021 r.

1.4 Cena przedmiotowej technologii

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Wnioskodawca wnosi o objęcie abemacyklibu refundacją w ramach oddzielnej grupy limitowej, czyli tak jak pozostałe inhibitory CDK4/6 refundowane w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.9, tj. palbocyklib (w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy oraz w skojarzeniu z fulwestrantem) i rybocyklib (w skojarzeniu z niesteroidowymi inhibitorami aromatazy), które objęte są finansowaniem ze środków publicznych w ramach odrębnych grup limitowych (1194.0, Palbocyklib oraz 1195.0, Rybocyklib).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011].

W związku z powyższym, abemacyklib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

1.5 Mechanizm dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa NFZ, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2 Oszacowania populacji

2.1 Pacjenci, u których technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Verzenios] produkt leczniczy Verzenios® może być stosowany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję HR i niewykazującego ekspresji HER2, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego, lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

Według danych z KRN roczna liczba nowych zachorowań na raka piersi (ICD 10: C50) wśród kobiet w 2016 r. wyniosła 18 615 [KRN ONLINE ██████████
██████████
██████████

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

Źródło: opracowano na podstawie [KRN ONLINE, ██████████]

Zgodnie z odnalezionymi w literaturze danymi odsetek pacjentów z HR-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi przyjmuje wartość w granicach ██████████ uśredniając odsetek ten wynosi około 65% (por. Tab. 4.).

Tab. 4. Rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.

Ro dzaj nowotworu	O dsetek	Ź ró dło
HR-dodat ni, HER2-ujemny	██████████	██████████
	62%	Da i 2015
	69%	Pieńkowski 2017
	70%	AWA palbocyklib
	70%	Jagietto-Gruszfeld 2017
71%	ACS 2017	
Śre dnia liczba pacjentek z HR-dodat nim, HER2-ujemnym rakiem piersi		65%

W Tab. 5. przedstawiono liczbę pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania.

Tab. 5. Liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Źródło: opracowano na podstawie []

Tab. 6.

2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Tab. 8. [Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

9.

w Tab.

Tab. 9. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] (por. Tab. 11.).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu Lekowego leczeniem mogą zostać [REDACTED],
[REDACTED],
[REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym leczeniem we wnioskowanym Programie Lekowym mogłyby zostać objęte pacjentki

- [REDACTED] (por. Tab. 8.),
- [REDACTED] [REDACTED] (por. Tab. 10.),

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 12. [REDACTED]
[REDACTED]

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

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

W Tab. 13. [REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 13. [REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Goldschmidt 2018]. Poniżej przedstawiono liczby pacjentek, które mogą zostać objęte proponowanym Programem Lekowym (por. Tab. 16.).

2.3 Populacja, w której technologia jest stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce.

2.4 Populacja leczona przy pozytywnej decyzji o refundacji

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- oszacowaną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (por. rozdz. 2.2.);
- oszacowany udział wnioskowanej technologii w rynku leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego HR-dodatniego, HER-ujemnego raka piersi.

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

3 Metodyka analizy wpływu na budżet

W analizie przeprowadzono szacowania dla dwóch scenariuszy: istniejącego (prezentującego sytuację, w której nie zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Verzenios®) oraz nowego (w którym założono, że zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Verzenios®). Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

3.1 Analizowane koszty

Dla uproszczenia modelu i tym samym jego większej przejrzystości, w niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić wyłącznie koszty leków, podania leków oraz koszty monitorowania terapii. Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków. W przypadku abemacyklibu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest biegunka, której koszt leczenia przy zastosowaniu leków przeciwbiegunkowych jest niewielki. W przypadku innych leków z grupy inhibitorów kinaz zależnych od cykliny 4. i 6 (CDK 4/6, ang. *cyclin-dependent kinase 4 and 6*) tj. palbocyclibu i rybocyclibu najczęstszym zdarzeniem niepożądanym jest neutropenia, w przypadku której pacjent zwykle przerywa leczenie lub redukowana jest dawka leku.

Abemacyklib wydłuża czas przeżycia bez progresji, więc jego finansowanie spowoduje wolniejsze przechodzenie do dalszych linii leczenia. Aby uwzględnić ten fakt, w analizie uwzględniono także koszty leków stosowanych po progresji, tj. w 2. linii leczenia. Dla uproszczenia założono, że w horyzoncie analizy nie dochodzi do leczenia w kolejnych (tj. dalszych niż druga) liniach, oraz pominięto zgony.

Średnią długość miesiąca w ciągu roku przyjęto jako 30,42 (365/12).

3.1.1 Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu w skojarzeniu z NSAİ

Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu przedstawiono poniżej (por. Tab. 18.).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Anastrozol i letrozol są refundowane w II rzucie hormonoterapii oraz we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii. Wnioskowana interwencja dotyczy leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi w I rzucie hormonoterapii, w związku z tym założono, że koszt leczenia anastrozolem oraz letrozolem jest w tym przypadku w całości ponoszony przez pacjenta.

Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień na 1 września 2019 r. [MZ 2019] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres od stycznia do marca 2019 r. Od kwietnia 2019 r. w komunikatach DGL publikowana jest tylko wielkość kwoty refundacji leków, nie ma natomiast informacji o ilości wydanego leku, w związku z tym dane na ten temat zaczerpnięto z ostatniego komunikatu DGL w którym znajdowała się taka informacja (tj. za okres od stycznia do marca 2019 r.).

Tab. 19. Koszty leczenia anastrozolem i letrozolem – przed progresją.

Substancja	Dawkowanie [mg]	NFZ		NFZ + pacjent	
		Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]	Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]
anastrozol	1	0,00	0,00	2,23	67,82
letrozol	2,5	0,00	0,00	2,06	62,51

DDD – dobową dawkę leku (ang. *defined daily dose*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty;

Za autorami modelu ekonomicznego przyjęto strukturę leczenia NSAİ w skojarzeniu z abemacyklibem, tj. 80% dla letrozolu oraz 20% dla anastrozolu na podstawie badania MONARCH 3. Poniżej przedstawiono miesięczny koszt terapii skojarzonej abemacyklibu z NSAİ.

[Redacted]

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

[Redacted]

3.1.2 Koszt pozostałych leków

3.1.2.1 Przed progresją

Od 1 września 2019 r. na liście leków refundowanych w katalogu leków dostępnych w ramach programu lekowego znajdują się dwa leki z grupy inhibitorów CDK 4/6 - palbocyklid oraz rybocyklid. Leki te są finansowane w ramach programu lekowego B9. „Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklidem lub rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem”. W przypadku skojarzenia palbocyklidu z inhibitorami aromatazy jednym w kryteriów jest brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi, a w przypadku leczenia palbocyklidem z fulwestrantem leczeniem są objęte kobiety po progresji raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej lub w trakcie lub w ciągu jednego miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Kryteria kwalifikacji leczeniem rybocyklidem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy obejmują brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentki bez uprzedniej hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi (leczenie I rzutu), w której to populacji obecnie finansowane są palbocyklid w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy oraz rybocyklid w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

Palbocyklid należy przyjmować raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowi pełny cykl 28 dni [CHPL IBRANCE]. Ceny wszystkich wnioskowanych preparatów palbocyklidu – 125 mg, 100 mg, oraz 75 mg zawarte w wykazie refundowanych leków na dzień 1 września 2019 r. [MZ 2019] są zrównane, dlatego jako podstawę do szacowania ceny wybrano PDD, która niezależnie od dawki w tabletkach (125 mg, 100 mg i 75 mg) wynosi 1 tabl. na dobę.

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego zalecana dawka rybocyklidu wynosi 600 mg, czyli trzy tabletki powlekane po 200 mg rybocyklidu raz dziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (pełen cykl leczenia trwa 28 dni) [CHPL Kisqali]. Na stronie WHO nie podano DDD dla rybocyklidu, więc w tym przypadku podobnie jak dla palbocyklidu do szacowania przyjęto PDD czyli 3 tabletki na dobę.

Tab. 21. Koszt palbocyklibu oraz rybocyklibu.

Substancja czynna	Ilość dawek dziennie (tabl.)	Średnia ilość dawek w miesiącu*	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena 1 dawki NFZ [PLN]	Cena 1 dawki pacjent [PLN]	Cena 1 dawki NFZ + pacjent [PLN]	Koszt miesięczny NFZ [PLN]	Koszt miesięczny NFZ + pacjent [PLN]
Palbocyklib	1	22,81	21 szt.	10 362,49	493,45	0,00	493,45	11 256,87	11 256,87
Rybocyklib	3	68,44	63 szt.	12 417,30	197,10	0,00	493,45	13 489,03	13 489,03

*Leki przyjmowane są przez 21 dni w cyklu 28 dni, więc średnią liczbę dawek w miesiącu (założono średnią liczbę dni w miesiącu jako 30,42) przyjęto proporcjonalnie do cyklu miesięcznego.

PLN – polski złoty; szt. – sztuka; tabl. – tabletki.

W programie lekowym nie jest uściślone z jakim inhibitorem aromatazy należy przyjmować palbocyklib lub rybocyklib. W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla palbocyklibu podano, że zalecana dawka letrozolu to 2,5 mg podawane doustnie raz na dobę w sposób ciągły w trakcie 28-dniowego cyklu, a dla rybocyklibu podano, że należy go stosować w skojarzeniu z letrozolem w dawce 2,5 mg lub innym inhibitorem aromatazy, który należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. W badaniach klinicznych dla palbocyklibu oraz rybocyklibu leki te były stosowane w skojarzeniu z letrozolem, takie założenie przyjęto również w niniejszej analizie do oszacowania kosztu tych leków stosowanych w leczeniu skojarzonym. Letrozol jest refundowany w II rzucie hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi, a wnioskowana populacja dotyczy pacjentek w I rzucie, w związku z tym założono że koszt leczenia letrozolem ponosi sam pacjent. Koszt stosowania palbocyklibu oraz rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Koszt palbocyklibu oraz rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem.

Rodzaj terapii	Miesięczny koszt stosowania inhibitora CDK 4/6 (NFZ) [PLN]	Miesięczny koszt stosowania CDK 4/6 (NFZ + pacjent) [PLN]	Miesięczny koszt stosowania letrozolu (NFZ) [PLN]	Miesięczny koszt stosowania letrozolu (NFZ + pacjent) [PLN]	Średni miesięczny koszt stosowania CDK 4/6 z letrozolem (NFZ)	Średni miesięczny koszt stosowania CDK 4/6 z letrozolem (NFZ + pacjent)
Palbocyklib + letrozol	11 256,87	11 256,87	0,00	62,51	11 256,87	11 319,38
Rybocyklib + letrozol	13 489,03	13 489,03	0,00	62,51	13 489,03	13 551,54

CDK 4/6 – kinaza zależna od cykliny 4. i 6 (ang. *cyclin-dependent kinase 4 and 6*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

Eksemestan refundowany jest w raku piersi w II rzucie hormonoterapii. W związku z tym założono, że koszt leczenia eksemestaniem jest w tym przypadku w całości ponoszony przez pacjenta. Średni koszt substancji czynnej wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen detalicznych preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków na dzień na 1 września 2019 r. [MZ 2019] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres od stycznia do marca¹ 2019 r.

Tamoksyfen dostępny jest w refundacji aptecznej oraz w katalogu chemioterapii. Koszt dla tej substancji czynnej wyznaczono biorąc pod uwagę zarówno refundację apteczną jak i chemioterapię. Cenę tamoksyfenu wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień na 1 września 2019 r. [MZ 2019] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres od stycznia do marca 2019 r.

Fulwestrant refundowany jest w ramach chemioterapii i jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Cenę wyznaczono jako średni ważony koszt poszczególnych cen preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień na 1 września 2019 r. [MZ 2019] oraz ich udziałów w rynku według danych NFZ za okres od stycznia do marca 2019 r.

Tab. 23. Koszty eksemestanu i tamoksyfenu – przed progresją.

Substancja	Dawkowanie [mg]	NFZ		NFZ + pacjent	
		Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]	Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]
eksemestan	25	0,00	0,00	2,51	76,49
tamoksyfen	20	0,46	14,07	0,48	14,70

DDD – dobowy dawka leku (ang. *defined daily dose*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty;

¹ Od kwietnia 2019 r. w komunikatach DGL publikowana jest tylko wielkość kwoty refundacji leków, nie ma natomiast informacji o ilości wydanego leku, w związku z tym dane na ten temat zaczerpnięto z ostatniego komunikatu DGL w którym znajdowała się taka informacja (tj. za okres od stycznia do marca 2019 r.).

Tab. 24. Koszt fulwestrantu.

Substancja	Dawkowanie [mg]	Koszt opakowania 500 mg	Ilość podań w pierwszym miesiącu	Ilość podań w następnych miesiącach	Koszt w pierwszym miesiącu (NFZ) [PLN]	Koszt w kolejnych miesiącach (NFZ) [PLN]
fulwestrant	500	2 835,00	2	1	5 670,00	2 835,00

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty;

3.1.2.2 Po progresji

W modelu przyjęto założenie, że po progresji pacjentki będą leczone w ramach kolejnej linii (drugiej) hormonoterapii anastrozolem, eksemestanem, letrozolem, tamoksyfenem lub fulwestranem. W związku z faktem, że anastrozol, letrozol i eksemestan są refundowane w II linii zaawansowanego raka piersi przyjęto, że po progresji płatnik publiczny będzie ponosił część kosztów leczenia tym lekami (por Tab. 25.).

Tab. 25. Koszy anastrozolu, letrozolu, eksemestanu, tamoksyfenu i fulwestrantu – po progresji.

Substancja	Dawkowanie [mg]	NFZ		NFZ + pacjent	
		Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]	Koszt za DDD [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]
anastrozol	1	1,89	57,56	2,23	67,82
letrozol	2,5	1,90	57,65	2,06	62,51
eksemestan	25	1,90	57,68	2,51	76,49
tamoksyfen	20	0,46	14,07	0,48	14,70
fulwestrant	500	2 835,00	1. miesiąc: 5 670,00 kolejne: 2 835,00	1. miesiąc: 5 670,00 kolejne: 2 835,00	1. miesiąc: 5 670,00 kolejne: 2 835,00

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty;

3.1.3 Koszty podania leków

Abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib przyjmowane są przez pacjentów w postaci doustnych tabletek. Przyjęto, że leki zostaną przepisane pacjentowi w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanej z monitorowaniem w programie lekowym, w związku z tym ich podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.

Anastrozol, eksemestan, letrozol i tamoksyfen dostępne są w formie tabletek przyjmowanych doustnie przez pacjentów, po przepisaniu przez lekarza w trakcie wizyty w trybie ambulatoryjnym związanej z monitorowaniem leczenia. W związku z tym założono zerowy koszt związany z podaniem tych leków.

Fulwestrant znajduje się w katalogu leków dostępnych w ramach chemioterapii i jest podawany pacjentkom domięśniowo. W związku z tym przyjęto, że koszt podania będzie związany z wykonaniem porady w trybie ambulatoryjnym w ramach chemioterapii. Fulwestrant podawany jest w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki (koszt związany z dodatkową dawką fulwestrantu dla pacjenta rozpoczynającego leczenie tym lekiem został uwzględniony w obliczeniach). Koszt podania fulwestrantu wyznaczono w oparciu o zarządzenie numer 2018/056/DGL Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (por. Tab. 26.) [2018_056_DGL].

Tab. 26. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.

Substancja czynna	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia [PLN]
Fulwestrant	5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40

PLN – nowy polski złoty;

3.1.4 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania pacjentów podzielono na koszty:

- monitorowania pacjentek przyjmujących abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib w skojarzeniu z NSAİ w ramach Programu Lekowego (rozdz. 3.1.4.1),
- monitorowania w ramach hormonoterapii (rozdz.3.1.4.2),
- monitorowania w ramach chemioterapii – dotyczy fulwestrantu, który jest finansowany w ramach chemioterapii (rozdz.3.1.4.3).

3.1.4.1 Koszty monitorowania w ramach Programu Lekowego leczenia abemacyklibem

Przyjęto założenie, że pacjentki przyjmujące abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib w skojarzeniu będą objęte monitorowaniem w ramach Programu Lekowego. Zgodnie z aktualnym rozporządzeniem prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe w katalogu ryczałtów znajdują się dwa świadczenia dotyczące leczenia raka piersi [75_2018_DGL]:

- „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi”;
- „Diagnostyka w programie leczenia adjuwantowego raka piersi”.

W związku z tym, że wnioskowany program lekowy dotyczy leczenia pacjentów w stadium zaawansowanym jako koszt monitorowania przyjęto koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi” (por. Tab. 27.). Koszt leczenia monitorowania w jednym miesiącu przyjęto jako 272,75 PLN, a całość kosztów leczenia ponosi płatnik publiczny.

Tab. 27. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklidem w skojarzeniu z anastrozolem lub letrozolem.

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [PLN]	Koszt miesięczny [PLN]
5.08.08.0000014	Diagnostyka w programie leczenia neoadjuwantowego raka piersi lub leczenia zaawansowanego raka piersi*	3 273,00	272,75

*75_2018_DGL Katalog ryczałtów zał. 1l.

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: 75_2018_DGL

3.1.4.2 Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii

Polskie wytyczne nie uściślają sposobu i harmonogramu monitorowania w ramach hormonoterapii. W analizie dla ewerolimusu [MAHTA 2016], przyjęto metodykę monitorowania przedstawioną w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2018]. Podobne założenie przyjęto w niniejszej analizie. W Tab. 28. przedstawiono rodzaj badań oraz zalecaną częstość ich wykonywania zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.

Tab. 28. Sposób monitorowania oraz częstość wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.

Sposób monitorowania	Zalecana częstość wykonywania badań
Badanie czynności wątroby	Co 1 - 3 miesiące
Badanie przedmiotowe	Co 1 - 3 miesiące
Masa ciała	Co 1 - 3 miesiące
Morfologia krwi	Co 1 - 3 miesiące
Ocena objawów	Co 1 - 3 miesiące
Scyntygrafia kości	Co 4 - 6 miesięcy
Stan sprawności	Co 1 - 3 miesiące
Tomografia komputerowa	Co 2 - 3 miesiące
Marker nowotworowy	Opcjonalnie

Pozytonowa tomografia emisyjna/Tomografia komputerowa	Opcjonalnie
---	-------------

Źródło: NCCN 2018

W niniejszej analizie przyjęto, że badania, które zaleca się wykonywać co 1 - 3 miesiące będą wykonywane średnio co 2 miesiące, badania zalecane co 2 - 3 miesiące będą wykonywane średnio co 3 miesiące, a zalecane badania co 4 - 6 miesięcy będą wykonywane co 5 miesięcy.

Koszt tomografii oraz scyntygrafii kości przyjęto na podstawie aktualnego rozporządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (por. Tab. 29.) [2018_088_DSOZ]. W przypadku pozostałych badań przyjęto założenie, że są objęte finansowaniem w ramach świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, która obejmuje wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Na liście W1 znajduje się między innymi morfologia krwi, badanie czynności wątroby (obejmuje badanie aktywności aminotransferazy alaninowej ALT, GPT; badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej AST) [2018_088_DSOZ].

Tab. 29. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Koszt jednostkowy [PLN]
5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	Co 3 miesiące	481,00
5.03.00.0000020	Scyntygrafia układu kostnego	Co 5 miesięcy	388,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	Co 2 miesiące	67,00
Średni koszt miesięczny [PLN]			290,83

PLN - nowy polski złoty; TK - tomografia komputerowa;

Źródło: opracowano na podstawie 2018_088_DSOZ.

3.1.4.3 Koszty monitorowania w ramach leczenia fulwestrantem

Fulwestrant jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii, dlatego koszt monitorowania podczas jego stosowania, przyjęto na podstawie kosztów wykonania świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii zgodnie z aktualnym rozporządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Realizacja świadczenia polega na wykonaniu pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych dostosowanych do leczenia i monitorowania skuteczności terapii danego typu nowotworu, świadczenie może być rozliczane raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta [2018_056_DGL].

Tab. 30. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.

Kod	Nazwa świadczenia	Częstość wykonywania badań	Koszt jednostkowy [PLN]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Raz w miesiącu	270,40

PLN - nowy polski złoty;

Źródło: opracowano na podstawie 2018_056_DGL

Porównywane scenariusze

3.1.5 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. W scenariuszu istniejącym przyjęto liczebność populacji na podstawie oszacowań z rozdz. 2.2.

Palbocyklilb oraz rybocyklilb są finansowane w ramach programu lekowego B9. „Leczenie zaawansowanego raka piersi palbocyklilbem lub rybocyklilbem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub palbocyklilbem w skojarzeniu z fulwestranem”. W przypadku skojarzenia palbocyklilbu z inhibitorami aromatazy jednym w kryteriów jest brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. Kryteria kwalifikacji leczenia rybocyklilbem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy obejmują brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentki bez uprzedniej hormonoterapii w zaawansowanym raku piersi (leczenie I rzutu), w której to populacji obecnie finansowane są palbocyklilb w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy oraz rybocyklilb w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy.

W scenariuszu aktualnym założono, że pacjentki, które nie mogą być leczone inhibitorami CDK 4/6 będą leczone w ramach hormonoterapii anastrozolem, letrozolem, eksemestanem, tamoksyfenem lub fulwestranem.

[REDACTED]

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

Aktualną strukturę leczenia we wnioskowanej populacji przedstawiono w Tab. 32.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Dodatkowo w scenariuszu uwzględniono, że u pacjentów stosujących te leki może dojść do progresji, po której stosuje się u nich 2. linię leczenia. Odsetek progresji przyjęto na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania MONARCH 3 (dane odczytane z wykresu), zakładając dla uproszczenia, że czas ten jest zbliżony dla anastrozolu, letrozolu, eksemestanu oraz fulwestrantu i dla tych leków przyjęto czas leczenia jak dla inhibitorów aromatazy w badaniu MONARCH 3.

Abemacyklib, palbocyklib oraz rybocyklib należą do grupy inhibitorów CDK 4/6 i wykazują podobny mechanizm działania, efekty farmakologiczne i terapeutycznych. Można więc założyć, że dla palbocyklibu oraz rybocyklibu czas leczenia będzie tożsamy z czasem leczenia w przypadku stosowania abemacyklibu (por. Tab. 35.).

Dla uproszczenia pominięto zgony (uwzględnienie zgonów spowodowałoby zmniejszenie łącznych kosztów i kosztów inkrementalnych, w związku z czym z punktu widzenia wyników ich pominięcie jest więc zabiegiem konserwatywnym).

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach z zastosowaniem anastrozolu, letrozolu, eksemestanu oraz fulwestrantu po włączeniu przedstawia tabela poniżej.

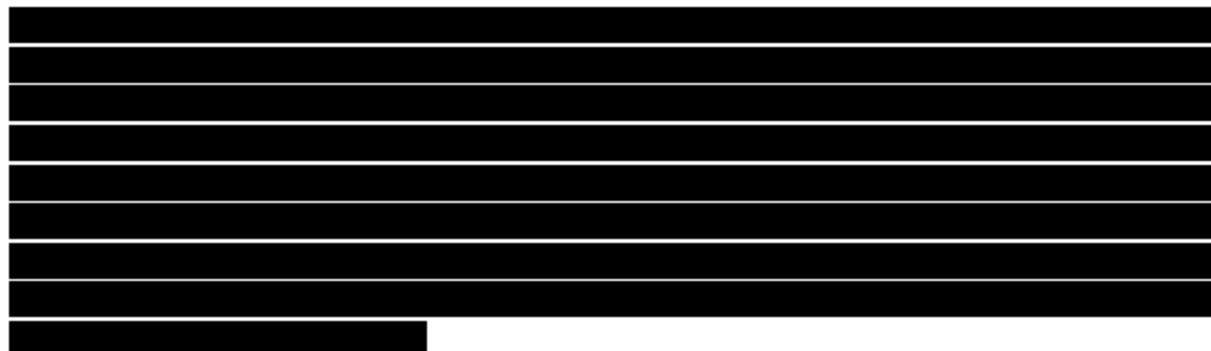
Tab. 33. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach po włączeniu dla anastrozolu, letrozolu, eksemestanu oraz fulwestrantu.

Miesiąc od włączenia	Odsetek
1	100%
2	93%
3	89%
4	81%
5	80%
6	75%
7	75%
8	69%
9	68%
10	62%
11	59%
12	56%
13	56%
14	55%
15	47%
16	44%
17	42%
18	40%
19	40%
20	40%
21	40%
22	40%
23	40%
24	40%

Założoną strukturę przedstawiono w tabeli poniżej.

3.1.6 Nowy scenariusz

Scenariusz nowy odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.



W analizie uwzględniono (konserwatywnie) fakt, że stosowanie abemacyklibu wiąże się z poprawą rokowania rozumianego jako przeżycie bez progresji (dlatego włączeni pacjenci będą średnio leczeni dłużej). Wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera z badania MONARCH 3, której wartości (odczytane z wykresu) przedstawiono w tabeli poniżej. Te same wartości założono dla pacjentek przyjmujących palbocyklib oraz rybocyklib.

Tab. 35. Odsetek pacjentów leczonych abemacyklibem (a także palbocyklibem i rybocyklibem) w kolejnych miesiącach po włączeniu.

Miesiąc od włączenia	Abemacyklib z NSA I
1	100%
2	95%
3	94%
4	90%
5	89%
6	84%
7	83%
8	80%
9	80%
10	78%
11	76%
12	73%
13	72%
14	70%
15	66%

16	65%
17	63%
18	61%
19	61%
20	59%
21	60%
22	59%
23	59%
24	59%

NSAI – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*)

Strukturę leczenia po progresji przyjęto analogicznie jak w scenariuszu istniejącym.

3.1.7 Analiza wrażliwości

Obliczenia przeprowadzono w wariancie podstawowym oraz minimalnym i maksymalnym. Warianty różnią się założeniami dotyczącymi wielkości populacji (rozdz. 2.2).

4 Wyniki

4.1 Aktualne roczne wydatki NFZ

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem przeprowadzono z wykorzystaniem oszacowanej liczby pacjentów objętych wnioskiem (rozdz. 2.2). Ponieważ liczba ta odpowiada rocznej liczbie włączeń, aby oszacować całkowite roczne koszty (tj. także koszty w populacji osób włączonych do leczenia w poprzedzającym roku), wykorzystano informację o czasie leczenia - mediana cykli w ramieniu kontroli wyniosła 15 (długość jednego cyklu – 28 dni), natomiast w ramieniu abemacyklibu 19.

[Redacted content]

Ponieważ abemacyklib nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika, wydatki NFZ na jego refundację wynoszą 0 PLN.

4.2 Wersja analizy bez uwzględnienia RSS

4.2.1 Wariant podstawowy

[Redacted content]

Tab. 36. Wariant podstawowy bez RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz nowy				
Koszty inkrementalne				

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka

4.2.2 Wariant minimalny

[Redacted content]

Tab. 37. Wariant minimalny bez RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Koszty inkrementalne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski zloty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.3 Wariant maksymalny

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

Tab. 38. Wariant maksymalny bez RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski zloty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.3 Wersja analizy z RSS

4.3.1 Wariant podstawowy

[Redacted content]

Tab. 39. Wariant podstawowy z RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty inkrementalne				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka

4.3.2 Wariant minimalny

[Redacted content]

[Redacted content]

Tab. 40. Wariant minimalny z RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty inkrementalne				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka

4.3.3 Wariant maksymalny

[Redacted content]

Tab. 41. Wariant maksymalny z RSS.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
-------------------	-----------------	---------------------

	I rok analizy	II rok analizy	I rok analizy	II rok analizy
Scenariusz istniejący				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Koszty w PLN

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NSAİ – niesteroidowe inhibitory aromatazy (ang. *non-steroidal aromatase inhibitors*); PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Rak piersi to jedna z najczęstszych chorób nowotworowych wśród kobiet w Polsce i główna przyczyna zgonów, pomimo poprawy we wczesnym rozpoznawaniu i co za tym idzie wczesnym leczeniu tej choroby. Nowotwór ten wpływa negatywnie na funkcjonowanie fizyczne i społeczne pacjentki oraz jej otoczenia, a także na system opieki zdrowotnej. Z tego powodu zarówno zapobieganie, jak i leczenie raka piersi to jedne z największych wyzwań w dziedzinie ochrony zdrowia. Pacjentki z rakiem piersi w stadium zaawansowanym, u których wyczerpane zostały możliwości pozwalające na skuteczne wyleczenie, mogą skorzystać z nowych osiągnięć medycyny pozwalających na wydłużenie przeżycia bez progresji i z jednoczesną poprawą jakości życia. Skuteczne leczenie chorób nowotworowych jest często związane ze zwiększonymi nakładami na ochronę zdrowia, w państwach europejskich w których nakład na służbę zdrowia jest wysoki, można wyleczyć o około jedną trzecią więcej pacjentek chorych na raka w porównaniu do państw o niskim nakładzie na służbę zdrowia [Smaga 2014].

Abemacyklid to lek stosowany doustnie, więc jego podawanie pacjentom nie generuje dodatkowych kosztów związanych z wyposażeniem w dodatkowy sprzęt, przeszkolenie personelu czy pacjentów, ani opracowania nowych wytycznych klinicznych. Leczenie będzie można prowadzić w obecnych ośrodkach zajmujących się terapią raka piersi.

Leczenie wnioskowaną interwencją nie wpływa na prawa pacjenta i prawa człowieka i nie stawia nowych wymogów w stosunku do pacjenta. Pozytywna decyzja o refundacji produktu Verzenio® nie wpłynie na wydatki w innych sektorach niż ochrona zdrowia, w związku z tym zakres analizy obejmował tylko ten sektor.

W ostatnich latach powstało wiele leków onkologicznych, które przedłużają pacjentom życie i poprawiają ich jakość życia. Jednocześnie wiąże się to często z ich większą ceną powodującą wzrost wydatków w sektorze ochrony zdrowia. Przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 54 artykułów odnalezionych w bazie PubMed w zakresie lat 2003-2013 wykazał, że w większości przypadków średni inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla leków onkologicznych był zwykle dwukrotnie większy od przeciętnego współczynnika ICUR dla leków nieonkologicznych [Bae 2014].

Nowe innowacyjne opcje terapeutyczne w leczeniu raka piersi o uznanej skuteczności, prowadzącej do wydłużenia życia z jednoczesną poprawą jakości życia mogą sprawić, że zaawansowany rak piersi w Polsce przestanie być chorobą śmiertelną a stanie się chorobą przewlekłą, które nie będzie znacząco utrudniała normalnego funkcjonowania pacjentkom [Smaga 2014].

Stosowanie technologii dodatkowo nie nakłada szczególnych wymogów, czy też nie oddziałuje z prawami pacjentów lub prawami człowieka. Pozytywna decyzja odnośnie do refundacji nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie lub przepisach.

6 Dyskusja wyników i ograniczeń

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu na wydatki płatnika publicznego oraz wydatki wspólne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Verzenios® finansowaniem w ramach w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i świadczeniobiorców (pacjentów) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania i monitorowania pacjentek. Pominęto koszty zdarzeń niepożądanych ze względu na ich niewielki koszt w porównaniu do kosztów leków. Pominęto także zgony, ze względu na ich niewielką ilość i ponieważ ich uwzględnienie spowoduje, że mniejsze byłyby łączne koszty i koszty inkrementalne, więc pominięcie jest zabiegiem konserwatywnym z punktu widzenia wyników.



Dla uproszczenia analizy przyjęto brak zróżnicowania prawdopodobieństwa progresji dla różnych leków stosowanych w scenariuszu istniejącym. Przy czym wyniki uwzględniają wpływ leczenia na progresję i stosowanie leczenia w kolejnej linii leczenia więc pełniej wyrażają faktyczne konsekwencje.

7 Wnioski

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Oszacowana wielkość populacji jest nieduża, dobrze zdefiniowana i ograniczona kryteriami proponowanego Programu Lekowego, dzięki czemu leczeniem zostaną objęte pacjentki, którym leczenie może przynieść największe potencjalnie korzyści. Pozwoli to na częściowe ograniczenie wydatków w ochronie zdrowia.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Verzenios® jest zasadne, gdyż lek ten ma udowodnioną skuteczność w wydłużeniu czasu przeżycia bez progresji z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie gorszą jakością życia pacjentek w stadium zaawansowanym raka piersi [AKL Verzenios 2019].

We wnioskowanym programie lekowym dla pacjentek z rakiem piersi bez nadekspresji receptora HER2 obecnie znajdują się dwa leki należące do grupy inhibitorów CDK 4/6 o podobnym mechanizmie działania, efektach terapeutycznych oraz profilu bezpieczeństwa – palbocyklib i rybocyklib. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii skojarzonej przyczyni się do rozszerzenia opcji terapeutycznych dla tej populacji kobiet.

Spis tabel

Tab. 1. Wnioskowana cena abemacyklibu.....	8
Tab. 2. Wysokość refundacji preparatu abemacyklib - wariant z RSS.....	9
Tab. 3. Odsetek pacjentek z chorobą lokalną i z przerzutami.	10
Tab. 4. Rozpowszechnienie HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi.....	10
Tab. 5. Liczba pacjentek z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby.	11
Tab. 6. [REDACTED].....	11
Tab. 7. [REDACTED].....	12
Tab. 8. [REDACTED].....	12
Tab. 9. [REDACTED].....	12
Tab. 10. [REDACTED].....	13
Tab. 11. [REDACTED].....	13
Tab. 12. [REDACTED].....	14
Tab. 13. [REDACTED].....	14
Tab. 14. [REDACTED].....	15
Tab. 15. [REDACTED].....	15
Tab. 16. [REDACTED].....	16
Tab. 17. [REDACTED].....	16
Tab. 18. Miesięczny koszt stosowania abemacyklibu.	19
Tab. 19. Koszty leczenia anastrozolem i letrozolem – przed progresją.....	20
Tab. 20. Koszt terapii skojarzonej abemacyklib + NSAi.	21
Tab. 21. Koszt palbocyklibu oraz rybocyklibu.	23
Tab. 22. Koszt palbocyklibu oraz rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem.	25
Tab. 23. Koszty eksemestanu i tamoksyfenu – przed progresją.	26
Tab. 24. Koszt fulwestrantu.....	27
Tab. 25. Koszy anastrozolu, letrozolu i eksemestanu – po progresji.	29
Tab. 26. Jednostkowy koszt podania fulwestrantu.....	30

Tab. 27. Koszt monitorowania w ramach leczenia w programie lekowym w ramach leczenia abemacyklibem w skojarzeniu z anastrozolem lub letrozolem.....	31
Tab. 28. Sposób monitorowania oraz częstość wykonywania badań zgodnie z wytycznymi NCCN 2018.	31
Tab. 29. Koszty monitorowania w ramach hormonoterapii.	32
Tab. 30. Koszt monitorowania pacjentów w ramach chemioterapii.....	33
Tab. 31. Struktura leczenia w ramach hormonoterapii na podstawie badania Cognosco wśród pacjentek otrzymujących hormonoterapię bez skojarzenia.	34
Tab. 32. Struktura leczenia – scenariusz aktualny.....	34
Tab. 33. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach po włączeniu dla anastrozolu, letrozolu, eksemestanu oraz fulwestrantu.	35
Tab. 34. Struktura leczenia – scenariusz istniejący po progresji choroby.....	35
Tab. 35. Odsetek pacjentów leczonych abemacyklibem (a także palbocyklibem i rybocyklibem) w kolejnych miesiącach po włączeniu.	36
Tab. 36. Wariant podstawowy bez RSS.....	38
Tab. 37. Wariant minimalny bez RSS.	39
Tab. 38. Wariant maksymalny bez RSS.....	40
Tab. 39. Wariant podstawowy z RSS.	41
Tab. 40. Wariant minimalny z RSS.	42
Tab. 41. Wariant maksymalny z RSS.....	42

Bibliografia

- 2018_056_DGL** Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. W sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Tekst ujednolicony zarządzenia 26.09.2019.
- 2018_088_DSOZ** Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. 28.06.2019.
- 75_2018_DGL** Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. Tekst ujednolicony zarządzenia 01.10.2019.
- ACS 2017** American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
- AE 2019** ██████████ Verzenio® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza ekonomiczna. 2019
- AKL Verzenio 2019** ██████████ Verzenio® (abemacyklib) w leczeniu HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Analiza kliniczna. 2019
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.)
- AWA palbocycylib** Ibrance (palbocycylib) w skojarzeniu z letrozolem w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi (ICD-10 50)”. Analiza weryfikacyjna 2017 r.
- Bae 2014** Bae Y.H.J, Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? Journal of Managed Care Pharmacy 2014. 20(11), 1086-1092.
- CHPL IBRANCE** Charakterystyka Produktu Leczniczego IBRANCE.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136168/anx_136168_pl.pdf, ostatni dostęp: 20.20.2019.
- CHPL Kisqali** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 20.20.2019
- CHPL Verzenio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenio®;
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180927142205/anx_142205_pl.pdf; ostatni dostęp: 23.03.2019
- ██████████ ██████████
- Dai 2015** Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. American journal of cancer research 2015. 5(10), 2929.
- Goldschmidt 2018** Goldschmidt D, Dalal AA, Romdhani H, Kelkar S, Guerin A, Gauthier G, Wu EQ, Niravath P, Small T. Current Treatment Patterns Among Postmenopausal Women with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer in US Community Oncology Practices: An Observational Study. Advances in Therapy 2018. 35.
- Jagiełło-** Jagiełło-Gruszfeld A, Pogoda K, Kłak A, Stróžek J. Zalecenia dla polityki

Gruszfeld 2017	państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia Na Zlecenie Fundacji Żyjmy Zdrowo. Warszawa 2017.
KRN ONLINE	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl , ostatni dostęp: 23.03.2010
MAHTA 2016	Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadmiernej ekspresji lub amplifikacji HER2, po menopauzie, bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, u których występuje nawrót po leczeniu steroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. Analiza ekonomiczna. MAHTA 2016
MONARCH 3	Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, & Freedman OC. (2017). MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> .
MZ 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
NCCN 2018	NCCN Guidelines for Patients. Breast Cancer. Metastatic. 2018
Pieńkowski 2017	Pieńkowski T. Leczenie i kompleksowa opieka nad chorymi na zaawansowanego, uogólnionego raka piersi. Problemy z dostępem do opieki i świadczeń. Radomskie Centrum Onkologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. 2017.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Smaga 2014	Smaga A, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce-leczenie to inwestycja. 2014. Warszawa Sequence.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)