

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 2.0



**RYBOCYKLIB W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM LUB
INHIBITOREM AROMATAZY W TERAPII HER2-UJEMNEGO,
HORMONOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 4 lipca 2019 roku

We wrześniu 2019 roku analiza została zaktualizowana i dostosowana ze względu na wprowadzenie do refundacji rybycyklibu i palbocyklibu, bezpośredniego komparatora dla rybycyklibu w populacji pacjentek z rakiem piersi.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, opracowanie aplikacji obliczeniowej

[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Stan aktualny	11
1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2019.....	12
1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	12
1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	13
1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	14
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	14
2.2. Forma analizy.....	15
2.3. Perspektywa analizy	15
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	15
2.5. Populacja docelowa	15
Definicja populacji docelowej.....	15
Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	16
2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej	21
2.6.1. Pacjentki z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021	21
2.6.2. Pacjentki z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020.....	25
2.7. Zużycie zasobów.....	26
2.7.1. Modelowanie przebiegu leczenia	27
2.7.2. Dawkowanie leków.....	29
2.8. Koszty.....	31
2.8.1. Koszty leków	31
2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe.....	35
2.9. Obliczenia	37
2.10. Analiza wrażliwości	38
2.11. Podsumowanie założeń analizy.....	39
3. WYNIKI ANALIZY	41
3.1. Populacja docelowa	41
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym.....	42
3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	42

3.2.2.	Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	43
3.3.	Wydatki w scenariuszu nowym	45
3.3.1.	Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	45
3.3.2.	Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	46
3.4.	Wydatki inkrementalne.....	48
3.4.1.	Wydatki przy uwzględnieniu RSS.....	48
3.4.2.	Wydatki przy braku uwzględnienia RSS.....	49
3.5.	Podsumowanie.....	51
4.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	53
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne.....	53
5.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	55
6.	OGRANICZENIA.....	57
7.	DYSKUSJA	59
8.	BIBLIOGRAFIA	61
9.	SPIS ELEMENTÓW.....	63
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	66
ANEKS A.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	68
A.1.	Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka.....	71
A.1.1.	Wydatki płatnika publicznego.....	71
A.1.2.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów.....	72
A.2.	Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka.....	73
A.2.1.	Wydatki płatnika publicznego.....	73
A.2.2.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów.....	75
A.3.	Podsumowanie.....	76
ANEKS B.	POPULACJA DOCELOWA	78
B.1.	Źródła danych	78
B.2.	Analiza danych.....	79
B.2.1.	Zapadalność na raka piersi.....	79
B.2.2.	Odsetek pacjentek w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy.....	83
B.2.3.	Odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania.....	84

B.2.4.	Odsetki pacjentek, u których wystąpiła progresja do stadium <i>zaawansowanego</i> z niższych stadiów choroby	85
B.2.5.	Odsetek pacjentek HR+ HER2- w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym.....	86
B.2.6.	Odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6.....	88
B.2.7.	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek zdiagnozowanych w roku 2019 i w latach wcześniejszych	89

Indeks skrótów

ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ER+/-	Obecność/brak obecności receptorów estrogenowych (<i>Estrogen receptor positive</i>)
EXE	Eksemestan (<i>Exemestan</i>)
FLV	Fulwestrant (<i>Fulvestrant</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
IA	Inhibitory aromatazy (<i>Aromatase inhibitor</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
LTR	Letrozol
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAI	Niesteroidowe inhibitory aromatazy (<i>Nonsteroidal aromatase inhibitor</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression free survival</i>)

PL	Program lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-progression survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RBC	Rybocyklib
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative dose intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia lub zgonu (<i>Time to treatment discontinuation or death</i>)
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego (PPL) produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestranem (FLV, ang. *fulvestrant*) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *Human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji RBC w analizowanym wskazaniu będzie on finansowany w ramach PPL stanowiącego modyfikację obowiązującego programu lekowego B.9. leczenia raka piersi w Polsce.

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego PL. Liczebność populacji docelowej wyznaczono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, badań obserwacyjnych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów w zakresie onkologii.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty chemioterapii,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Kisqali® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka piersi w ramach obowiązującego programu lekowego B.9. W scenariuszu nowym założono, że RBC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach PPL.

W analizie uwzględniono proponowane przez Wnioskodawcę zasady umowy podziału ryzyka

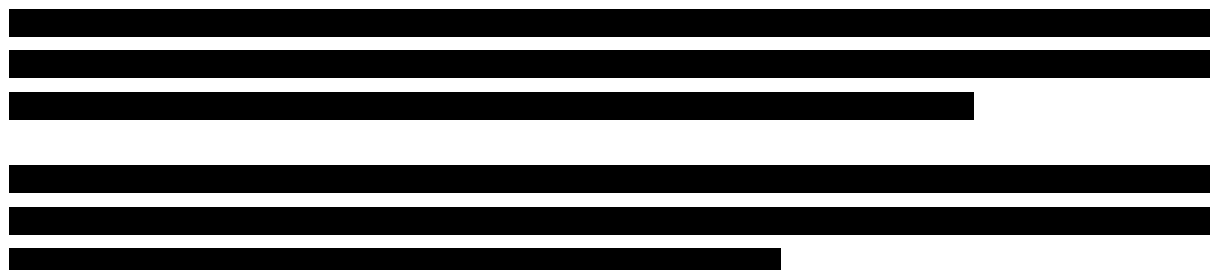
[Redacted text block]

Oznacza to, że oszacowanie wydatków płatnika ponoszone na preparat Kisqali stosowany

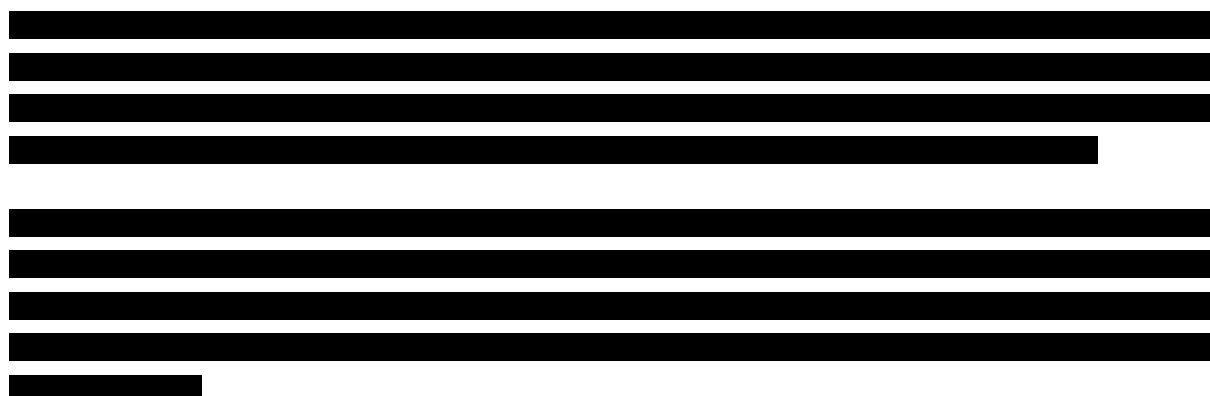
w ramach tego programu w scenariuszu nowym w części populacji, w której lek ten obecnie nie jest refundowany, przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka. Oszacowanie wydatków na preparaty Ibrance i Kisqali w pozostałych przypadkach (tj. w obrębie aktualnych populacji refundacyjnych tych leków) przeprowadzono z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka. Maksymalną cenę preparatu Ibrance zagwarantowaną świadczeniodawcom określono na podstawie odnalezionych przetargów na zakup tego leku. Koszty pozostałych leków i świadczeń stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie danymi NFZ.

■ Wyniki

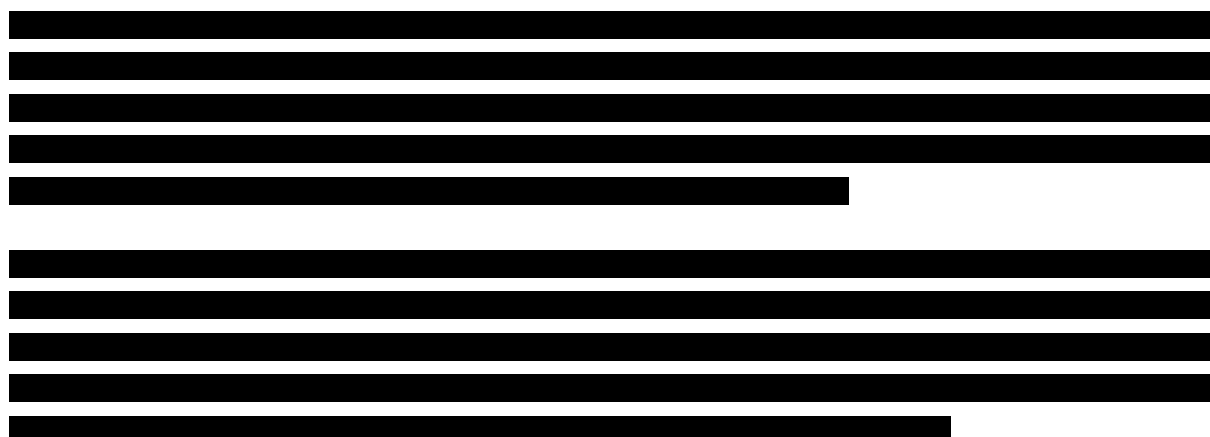
Populacja docelowa



Wydatki inkrementalne



Wydatki w scenariuszu istniejącym



Wydatki w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

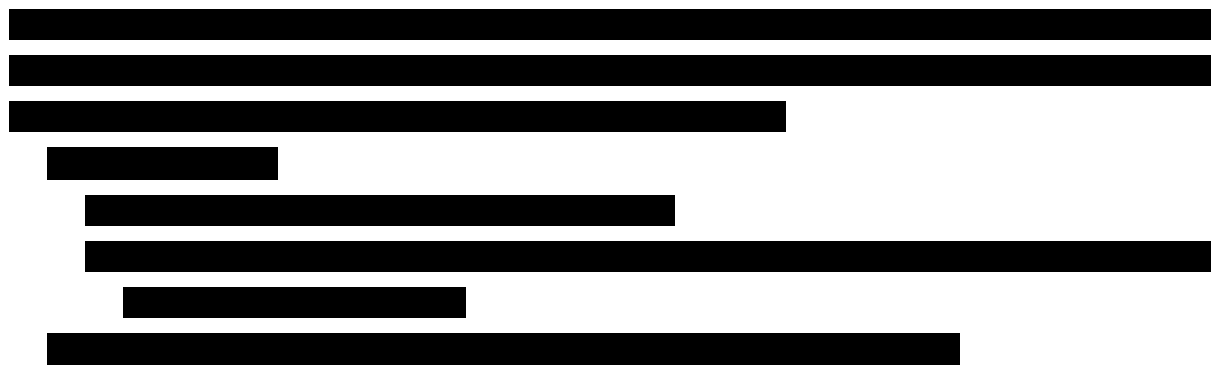
1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego (PPL) produktu Kisqali® (rybocyklib, RBC) w skojarzeniu z fulwestrantem (FLV) lub z inhibitorem aromatazy (IA) stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-ujemnym (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

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

1.2. Stan aktualny

Według wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych opracowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) w Polsce w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- zalecaną terapią jest hormonoterapia (HTH). Chemioterapia (CTH) stosowana jest w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów miękkich. Jednoczesne stosowanie HTH i CTH nie jest zalecane [2].



Leczenie hormonalne w analizowanej populacji obejmuje stosowanie:

- rybocyklibu (RBC),
- palbocyklibu (PALB),
- fulwestrantu (FLV),
- niesteroidowych inhibitorów aromatazy (NSAI, tj.: letrozol (LTR), anastrozol (ANS)) i steroidowych inhibitorów aromatazy (eksemestan (EXE)), nazywanych dalej inhibitorami aromatazy (IA),

- tamoksyfenu (TMX) [3].

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczonych hormonalnie do leczenia należy dołączyć agonistę gonadoliberyny (LHRH). W populacji pacjentek, u których właściwe jest leczenie hormonalne, spośród dostępnych LHRH rejestrację posiada jedynie goserelina (GOS) [4].

W przypadku CTH wytyczne wskazują na stosowanie zarówno schematów jednolekowych (doksorubicyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, paklitaksel, docetaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, erybulina), jak i wielolekowych. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CTH zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjentki [2].

1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2019

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2019 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2020–2021. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w ocenianej populacji w 2019 roku wynosi [REDACTED]

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku	[REDACTED]

1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone względem liczebności tej populacji oszacowanej dla 2019 roku (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

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

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej w 2019 roku	[REDACTED]

1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Do 1 września 2019 roku preparat Kisqali® nie był refundowany w Polsce. Od 1 września 2019 roku został objęty refundacją w ramach programu lekowego B.9 leczenia raka piersi. Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy aktualnie z zastosowaniem RBC leczone są [REDAKT] pacjentki.

1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt Kisqali® jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HR+ HER2- jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne [5]. [REDAKT]

Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w 2019 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2020–2021, [REDAKT]

[REDAKT]. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, wynosi w 2019 roku 7556 osób (por. rozdział 2.5).

Tabela 3.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z zapisem ChPL w 2019 roku

Parametr	Liczba pacjentek
Liczba pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym w roku 2019 niemających przeciwwskazań do zastosowania CDK4/6	4919
Liczba pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2019 niemających przeciwwskazań do zastosowania CDK4/6 w roku 2019	2637
Liczba pacjentek, u których można zastosować produkt Kisqali®	7556

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego zdefiniowano populację docelową dla preparatu Kisqali®: pacjentki z HR+ HER2- uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2020 roku.
3. Na podstawie wyników badania ankietowego określono rozpowszechnienie interwencji (w tym RBC) stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania ich aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz w przypadku objęcia preparatu Kisqali® refundacją w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 2020 roku (scenariusz nowy).
4. Określono schematy dawkowania, koszty leków, ich podania, kwalifikacji do PL, monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej.
5. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem RBC oraz innych wydatków ponoszonych w populacji docelowej w obliczeniach wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie czasu trwania terapii oraz odsetków pacjentów pozostających w stanach: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”.
6. Przyjęto, że długość cyklu wynosi 28 dni, co daje 13 cykli w roku.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku finansowania RBC ze środków publicznych w ramach obowiązującego PL B.9.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu RBC ze środków publicznych w ramach proponowanego PL, uwzględniającego poszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla tego leku.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [6], analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

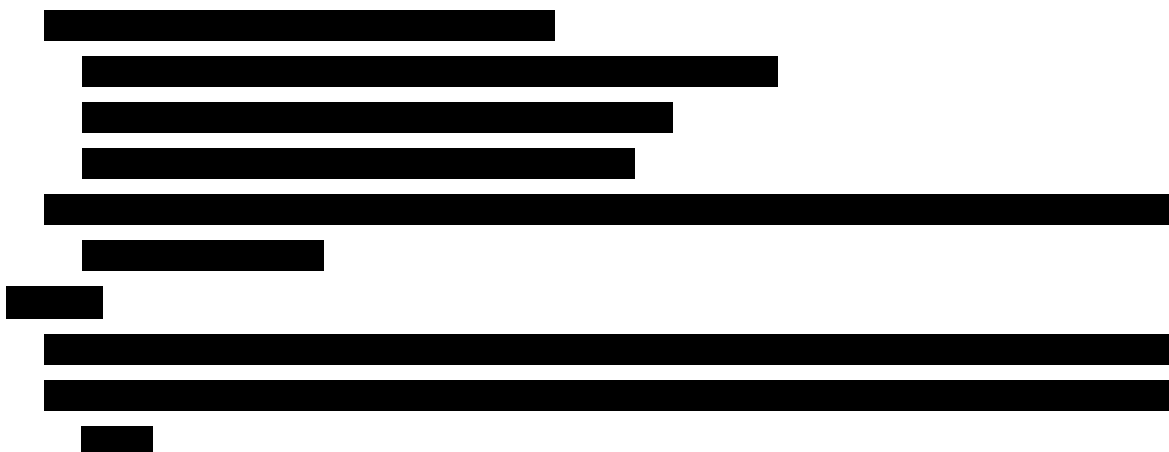
Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że produkt Kisqali® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [8], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Definicja populacji docelowej

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z zapisami proponowanego PL [9] jako

[REDACTED]



Oszacowanie liczebności populacji docelowej

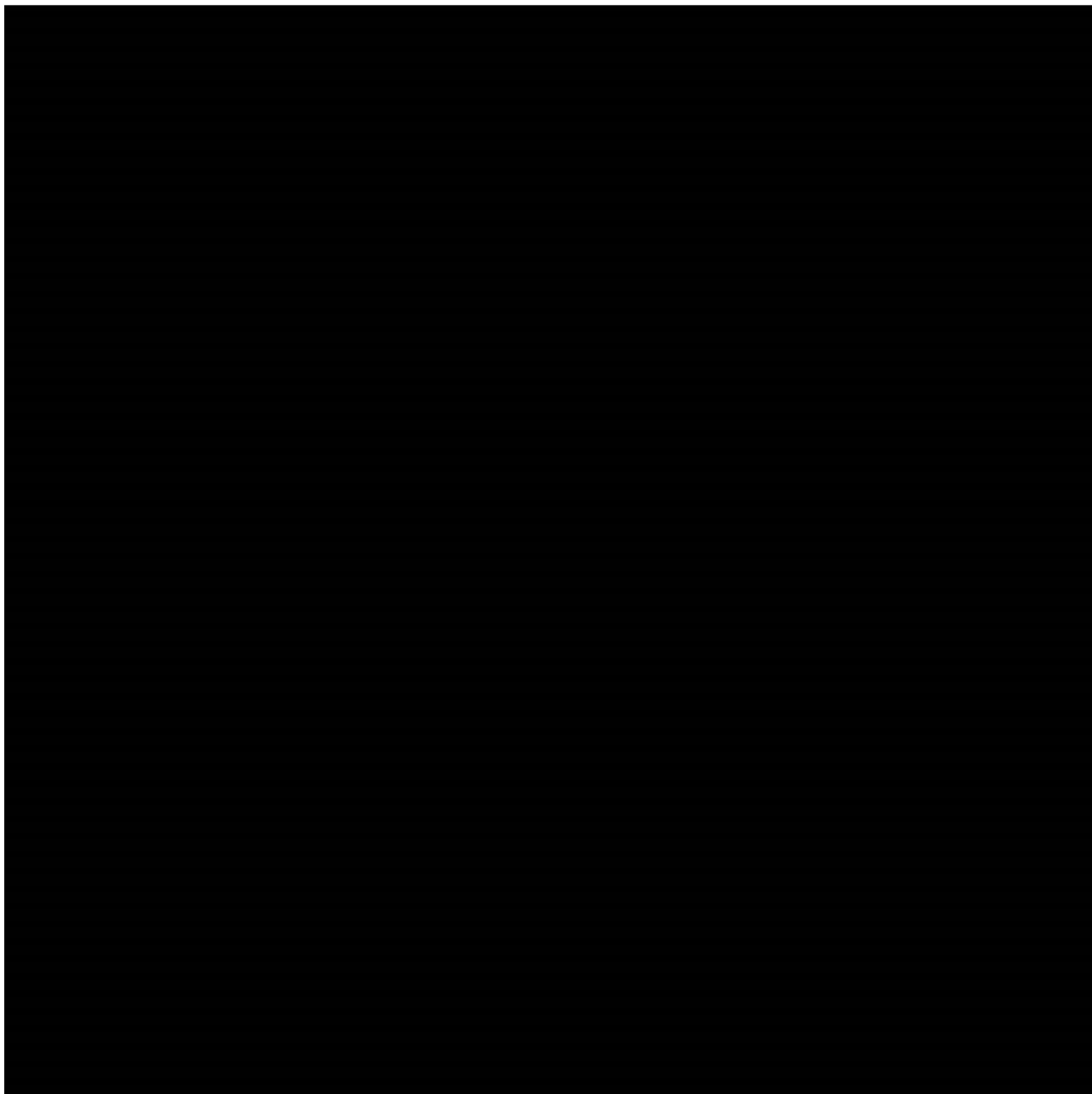
Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w dwóch etapach:

1. oszacowano liczbę pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi HR+ HER2- zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* lub u których nastąpi progresja do stadium *zaawansowanego* w latach 2020-2021, niemające przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 (populacja 1),
2. oszacowano liczbę pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi HR+ HER2 zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* lub u których nastąpiła progresja do stadium *zaawansowanego* przed 2020 rokiem, które mogą zakwalifikować się do terapii z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 w latach 2020-2021 (populacja 2).

Uproszczony schemat przedstawiający oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym w danym roku zamieszczono poniżej (



Schemat 1). Oszacowanie liczebności populacji docelowej stanowi suma liczb tych pacjentów wyznaczonych dla lat 1999-2021.



Schemat 1.
Schemat oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym w danym roku

Liczebność populacji pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* w latach 2020-2021 wyznaczono, kompilując dane pochodzące z map potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych dla Polski (MPZ) [10, 11] i raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [12] dotyczące zapadalności na raka piersi w latach 1999–2016 w Polsce oraz wyniki pracy Więckowska 2015 [13] dotyczące udziałów poszczególnych stopni zaawansowania choroby w momencie diagnozy.

Liczebność populacji pacjentek zdiagnozowanych w niższych stadiach zaawansowania choroby, u których w kolejnych latach analizy nastąpi progresja do stadium *zaawansowanego*, wyznaczono,

kompilując dane pochodzące z MPZ [10, 11], raportów KRN [12] oraz danych z publikacji Więckowska 2015 [13] i Nowikiewicz 2015 [14].

Suma liczebności ww. populacji stanowi oszacowanie liczby pacjentek w stadium *zaawansowanym* raka piersi zdiagnozowanym w kolejnych latach 2020-2021 w Polsce.

Na podstawie wyników badania ankietowego (wyniki dostarczone przez Zamawiającego) wyznaczono:

- odsetki pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi HR+ HER2-,
- odsetki pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi HR+ HER2- i brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 (wymienionych w kryteriach wyłączenia z proponowanego PL) [15].

Następnie wartości tych odsetków skompilowano z wyznaczoną liczbą pacjentek z rakiem piersi w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym w kolejnych latach analizy w Polsce, otrzymując liczbę pacjentek dotychczas nieleczonych w *zaawansowanym* stadium raka piersi HER2- HR+ spełniających kryteria kwalifikacji do terapii RBC w latach 2020-2021 (liczebność populacji 1).

Oprócz w/w grupy pacjentek populacja docelowa analizy obejmuje również pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w Polsce przed rokiem 2020, które w kolejnych latach analizy będą mogły zakwalifikować się do leczenia w ramach PPL, o ile spełnią kryteria kwalifikacji do programu. Liczbę pacjentek z rakiem piersi HER2- HR+ zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* w kolejnych latach 1999-2019 wyznaczono w sposób analogiczny jak dla lat 2020-2021. W celu wyznaczenia, ile spośród tych pacjentek przeżyło od momentu diagnozy *zaawansowanego* raka piersi do 2020 roku, w którym założono wprowadzenie refundacji Kisqali® w ramach PPL, skorzystano z danych zaczerpniętych z publikacji Nowikiewicz 2015 dotyczących przeżycia całkowitego chorych z rakiem piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Uzyskane liczby skumulowano dla lat 1999-2019, a następnie skompilowano z odsetkami pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- oraz z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 przytoczonymi powyżej, otrzymując liczbę pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym przed rokiem 2020 i spełniających w roku 2020 kryteria kwalifikacji do terapii RBC (liczebność populacji 2).

W ramach analizy wrażliwości rozważono 6 wariantów oszacowania liczebności populacji docelowej (warianty A1 – A3 oraz B1 – B3). Założenia przyjęte w tej części analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4). Uzasadnienie przyjętych założeń oraz szczegółowy opis źródeł danych i sposobu kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozdz. B.2).

Tabela 4.
Założenia przyjęte przy szacowaniu liczebności populacji docelowej

Wariant analizy	Zapadalność na raka piersi	Odsetek pacjentek, u których leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania	Odsetki pacjentek z progresją z niższych stadiów do stadium zaawansowanego	Odsetek pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym HR+, HER2-	Możliwości zastosowania inhibitorów CDK4/6	Udziały hormonoterapii w I i II linii leczenia
Wariant podstawowy	Dane MPZ 2015 oraz dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Iloczyn średnich wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Średnia z wartości podanych przez ekspertów
Wariant A1	Dane MPZ 2015 i 2018 oraz dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Iloczyn średnich wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Średnia z wartości podanych przez ekspertów
Wariant A2	Dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Iloczyn średnich wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Średnia z wartości podanych przez ekspertów
Wariant A3	Dane MPZ 2015 oraz dane KRN	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Nowikiewicz 2015, badanie ankietowe	Iloczyn średnich wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Średnia z wartości podanych przez ekspertów
Wariant B1	Dane MPZ 2015 oraz dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Iloczyn minimalnych wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Minimum z wartości podanych przez ekspertów	Minimum z wartości podanych przez ekspertów
Wariant B2	Dane MPZ 2015 oraz dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Iloczyn maksymalnych wartości podanych przez ekspertów w odpowiedzi na odpowiednie pytania	Maksimum z wartości podanych przez ekspertów	Maksimum z wartości podanych przez ekspertów
Wariant B3	Dane MPZ 2015 oraz dane KRN	Więckowska 2015	Nowikiewicz 2015, Więckowska 2015	Średnia z badań Faupel-Badger 2010 i Faupel-Badger 2014	Średnia z wartości podanych przez ekspertów	Średnia z wartości podanych przez ekspertów

Kolorem oznaczono wartości parametrów, które ulegają zmianie w stosunku do wartości przyjętych w analizie podstawowej

W poniższej tabeli (Tabela 5, Tabela 6) przedstawiono liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości w zależności od przyjętych założeń analizy.

Tabela 5.
Liczba pacjentek z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym przed rokiem 2020

Wariant analizy	2020
Wariant podstawowy	■
Wariant A1	■
Wariant A2	■
Wariant A3	■
Wariant B1	■
Wariant B2	■
Wariant B3	■

Tabela 6.
Liczba pacjentek z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium *zaawansowanym* zdiagnozowanym w latach 2020-2021

Wariant analizy	2020	2021
Wariant podstawowy	■	■
Wariant A1	■	■
Wariant A2	■	■
Wariant A3	■	■
Wariant B1	■	■
Wariant B2	■	■
Wariant B3	■	■

2.6. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

2.6.1. Pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021

Obecnie w I i II linii leczenia *zaawansowanego* raka piersi w ocenianej populacji stosowana jest hormonoterapia. Chemioterapia zalecana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszowych. Łączne stosowanie HTH i CTH nie jest zalecane [1].

2.6.1.1. Rozpowszechnienie hormonoterapii

Odsetki pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021, u których w I linii leczenia zastosowana zostanie HTH, określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z zakresu onkologii [3]. Ankietowani eksperci

wskazali, że wprowadzenie refundacji inhibitorów CDK4/6 spowoduje zmianę odsetka pacjentek poddanych HTH w I i II linii leczenia *zaawansowanego* raka piersi w Polsce.

W analizie podstawowej przyjęto średnią ze wszystkich uzyskanych w tym zakresie odpowiedzi. W analizie wrażliwości rozważono wariant C1 i C2, w których uwzględniono odpowiednio minimalne i maksymalne udziały hormonoterapii w ocenianej populacji podane w wynikach badania ankietowego (Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 7.
Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 – scenariusz istniejący

Populacja	Wariant podstawowy	Wariant C1	Wariant C2

Opracowanie własne na podstawie badania ankietowego [3]

Tabela 8.
Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 – scenariusz nowy

Populacja	Wariant podstawowy	Wariant C1	Wariant C2

Opracowanie własne na podstawie badania ankietowego [3]

Odsetki pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi, u których w stosowana jest chemioterapia, wyznaczono jako uzupełnienie powyższych wartości do 1.

2.6.1.2. Udziały terapii stosowanych w ramach HTH w scenariuszu istniejącym

Udziały poszczególnych schematów HTH stosowanych w leczeniu pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Kisqali® określono na podstawie wyników badania ankietowego [3]. Eksperti wskazali, że zarówno w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym, jak i pomenopauzalnym stosowane są RBC, PALB, FLV, IA oraz TMX. W tabeli poniżej zamieszczono uśrednione wartości odsetków pacjentek stosujących poszczególne schematy HTH z rozróżnieniem na

wiek pacjentek i linie leczenia wskazane przez ekspertów, które zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 9.
Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi – scenariusz istniejący, wariant podstawowy

Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym		
Schemat	I linia	II linia	Schemat	I linia	II linia
██████████			██████████	█	
██████████	█		██████████	█	
██████████	█	█	██████████	█	█
██████████	█	█	██████████	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	██████████	█	█

Opracowanie własne na podstawie badania ankietowego [3]

W leczeniu *zaawansowanego* raka piersi stosowanie ANS, LTR oraz EXE finansowane jest jedynie w ramach drugiej linii leczenia. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, że koszty terapii LTR, ANS, EXE stosowanych w I linii leczenia są ponoszone w całości przez pacjenta (patrz rozdz. 2.8.1.2).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant D1, w którym założono, że w populacji docelowej są stosowane jedynie leki refundowane. Udziały schematów IA oraz IA+GOS stosowanych w I linii leczenia uwzględnione w tym wariantcie wynoszą zatem 0%, a ich udziały założone w analizie podstawowej są przejmowane przez pozostałe schematy proporcjonalnie do ich udziału w rynku.

Tabela 10.
Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi – scenariusz istniejący, wariant D1

Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym		
Schemat	I linia	II linia	Schemat	I linia	II linia
██████████			██████████	█	
██████████	█		██████████	█	
██████████	█	█	██████████	█	█
██████████	█	█	██████████	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	██████████	█	█

Opracowanie własne na podstawie badania ankietowego [3] i założeń w zakresie finansowania IA w leczeniu pacjentek z populacji docelowej.

Udziały leków z grupy IA w obrębie tej grupy określono na podstawie danych sprzedażowych za okres 07.2018–06.2019 r. (ostatnie 12 miesięcy, dla których raportowane są dane) W ramach analizy

wrażliwości rozważono wariant, w którym wszystkie pacjentki leczone IA otrzymują lek, którego koszt miesięcznej terapii z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów jest najniższy, tj. letrozol (wariant E1).

Tabela 11.
Udziały substancji w grupie IA

Substancje	Wariant podstawowy	Wariant E1
ANS	33%	0%
LTR	64%	100%
EXE	3%	0%

2.6.1.3. Udziały terapii stosowanych w ramach HTH w scenariuszu nowym

Udziały poszczególnych schematów HTH stosowanych w leczeniu pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 w przypadku wprowadzenia refundacji RBC (scenariusz nowy) w populacji docelowej analizy określono na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego [3]. W analizie podstawowej uwzględniono średnie ze wszystkich uzyskanych w tym zakresie odpowiedzi (Tabela 12).

W analizie wrażliwości rozważono wariant F1, w którym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą stosować inhibitory CDK4/6, przy czym udziały terapii opartych na FLV, IA oraz TMX założone w scenariuszu istniejącym będą przejmowane przez odpowiednie terapie oparte na RBC (udziały terapii FLV i FLV + GOS będą przejmowane przez terapie RBC + FLV oraz RBC + FLV + GOS, zaś udziały IA i TMX oraz IA + GOS i TMX + GOS odpowiednio przez terapie RBC + IA oraz RBC + IA + GOS), a udziały terapii zawierających PALB pozostaną na niezmiennym poziomie. Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości zamieszczono poniżej (Tabela 13).

Tabela 12.
Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant podstawowy

Schemat	Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym		Schemat	Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym	
	I linia	II linia		I linia	II linia
██████████	██	██	██████████	██	██
██████████	██	██	██████████	██	██
██████████	██	I	██████████	██	I
██████████	██	██	██████████	██	██
██████████	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██████████	██	██

Opracowanie własne na podstawie badania ankietowego [3]

Tabela 13.

Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant F1

Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym		
Schemat	I linia	II linia	Schemat	I linia	II linia
██████████	■	■	██████████	■	■
██████████	■	■	██████████	■	■
██████████	■	I	██████████	■	I
██████████	■	■	██████████	■	■
██████████	■	■	██████████	■	■
██████████	■	■	■	■	■
██████████	■	■	██████████	■	■

Założono, że udziały substancji z grupy IA w obrębie tej grupy nie ulegną zmianie (pozostaną na takim samym poziomie jak w scenariuszu istniejącym).

2.6.2. Pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020

W analizie założono, że niezależnie od zapisów programu leczenia raka piersi (w aktualnym lub proponowanym brzmieniu) wszystkie pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020, niemające przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w roku 2020, zostaną poddane w tym roku HTH. Z uwagi na przeciętnie wyższy koszt CTH względem schematów HTH nieobejmujących inhibitorów CDK4/6 przyjęte założenie o 100% rozpowszechnieniu HTH w 2020 roku w rozważanej grupie pacjentek stanowi założenie konserwatywne. Jednocześnie warto podkreślić, że z uwagi na niewielkie w stosunku do kosztów terapii opartych na inhibitorach CDK4/6 koszty pozostałych terapii stosowanych w populacji docelowej przyjęte założenie ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Udziały schematów HTH opartych na inhibitorach CDK4/6 wśród pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020, które nie mają przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w roku 2020, przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego [3]. Udziały pozostałych schematów HTH (FLV, IA, TMX) przyjęto na takim samym poziomie jak udziały poszczególnych schematów HTH stosowanych w leczeniu pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021.

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby, należy spodziewać się, że większość pacjentek z rozważanej grupy w 2020 roku będzie leczonych w co najmniej drugiej linii. W związku z tym nie będą one kwalifikować się do leczenia schematami RBC+IA i PALB+IA w ramach obowiązującego i schematem PALB+IA w ramach proponowanego programu lekowego. W związku z tym w wariantcie

podstawowym nie uwzględniono możliwości zastosowania terapii opartych na wymienionych schematach. Wartości uwzględnione w analizie zamieszczono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.

Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant podstawowy

Stosowane terapie	RBC + FLV	RBC + IA	PALB + FLV	Pozostałe HTH
Scenariusz istniejący	█	█	██	██
Scenariusz nowy	██	██	██	██

W wariantcie G1 analizy wrażliwości uwzględniono średnie ze wszystkich odpowiedzi uzyskanych w tym zakresie w badaniu ankietowym (Tabela 16).

Tabela 15.

Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant G1

Stosowane terapie	RBC + FLV	RBC + IA	PALB + IA	PALB + FLV	Pozostałe HTH
Scenariusz istniejący	█	██	██	██	██
Scenariusz nowy	██	██	██	██	██

W wariantcie F1 analizy wrażliwości założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji RBC w przedmiotowym wskazaniu pacjentki z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 w roku 2020 będą leczone terapiami opartymi na inhibitorach CDK4/6. Przyjęto, że udziały pozostałych schematów HTH przyjęte w scenariuszu istniejącym zostaną przejęte przez terapie oparte na RBC (udziały terapii FLV i FLV + GOS będą przejmowane przez terapie RBC + FLV oraz RBC + FLV + GOS, zaś udziały IA i TMX oraz IA + GOS i TMX + GOS odpowiednio przez terapie RBC + IA oraz RBC + IA + GOS, udziały terapii zawierających PALB pozostaną na niezmiennym poziomie).

Tabela 16.

Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant F1

Stosowane terapie	RBC + FLV	RBC + IA	PALB + FLV	Pozostałe HTH
Scenariusz istniejący	█	█	██	██
Scenariusz nowy	██	██	██	██

2.7. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w analizie oszacowano z uwzględnieniem danych dotyczących:

- przepływu pacjentów między kolejnymi liniami leczenia,
- dawkowania leków.

2.7.1. Modelowanie przebiegu leczenia

W celu modelowania przebiegu leczenia u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej w zakresie odsetków pacjentów pozostających w stanach: PFS (stan wolny od progresji choroby, ang. *progression-free survival*), PPS (progresja, ang. *post-progression survival*) oraz zgon [16]. Wykorzystano również dane dotyczące czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TTD, ang. *time to treatment discontinuation or death*).

W ramach analizy ekonomicznej, w oparciu o dane z badań MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7, oszacowano rozkłady pacjentów między wyróżnione stany zdrowia w kolejnych cyklach modelu dla następujących schematów leczenia:

- w oparciu o dane z badania MONALEESA-7:
 - RBC + NSAI + GOS,
 - placebo + NSAI + GOS,
 - TMX + GOS (porównanie pośrednie TMX vs LTR/ANS),
- w oparciu o dane z badania MONALEESA-3:
 - RBC + FLV,
 - placebo + FLV.

Jednocześnie w celu zamodelowania przebiegu leczenia u wszystkich pacjentów z populacji docelowej w analizie BIA konieczne było przyjęcie założeń odnośnie do rozkładów pacjentów stosujących pozostałe schematy. W związku z tym w analizie utożsamiono efektywność schematów zawierających NSAI (RBC + NSAI + GOS, NSAI + GOS) z efektywnością odpowiednich schematów zawierających IA (RBC + IA + GOS, IA + GOS), co zostało podyktowane wnioskami z analizy klinicznej wskazującymi, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy IA (LTR, ANS, EXE) [17]. Wyniki analizy ekonomicznej dla schematów placebo + IA + GOS oraz placebo + FLV przyjęto w analizie BIA dla schematów IA+ GOS oraz monoterapii FLV.

Badania MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7 obejmują pacjentki w I i II linii leczenia, stąd brak rozróżnienia w modelu ekonomicznym efektywności między tymi liniami. W analizie BIA przypisano zatem ten sam rozkład pacjentów między wyróżnione stany dla I i II linii leczenia. Dla terapii FLV + GOS stosowanej w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym przyjęto te same odsetki pacjentów, jak dla FLV stosowanego w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym. Z kolei dla IA i TMX stosowanych w populacji pacjentek po menopauzie przejęto te same odsetki, co dla schematów IA + GOS oraz TMX + GOS stosowanych przed menopauzą lub w wieku około menopauzalnym.

Rozkłady pacjentów leczonych PALB przyjęto w analizie BIA jak dla odpowiednich terapii z zastosowaniem RBC (tj. PALB + IA + GOS jak RBC + IA + GOS oraz PALB + FLV jak RBC + FLV). Tym samym dla terapii PALB + IA stosowanej w populacji pacjentek po menopauzie przyjęto te same odsetki pacjentów, jak dla PALB + IA + GOS stosowanej w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. Dla terapii PALB + FLV + GOS stosowanej w populacji pacjentek w wieku przed-

lub okołomenopauzalnym przyjęto te same odsetki, co dla schematu PALB + FLV stosowanego po menopauzie.

W celu określenia liczby pacjentek rozpoczynających II linię leczenia po CTH zastosowanej w I linii uwzględniono rozkład pacjentek leczonych CTH, u których wystąpi progresja, w oparciu o dane zaimplementowane w modelach ekonomicznych [18, 19].

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

Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie

Oszacowanie wydatków związanych z leczeniem schematami RBC + IA + GOS, IA + GOS oraz FLV + GOS stosowanymi w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym, a także RBC + FLV oraz IA i FLV stosowanymi w terapii pacjentek w wieku pomenopauzalnym w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD, *time to treatment discontinuation or death*). Dane te zostały wykorzystane w obliczeniach do wyznaczenia kosztów terapii poszczególnymi schematami.

Z uwagi na brak dostępności danych dotyczących krzywej TTD dla TMX oraz PALB, przyjęto że leczenie TMX + GOS oraz TMX będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. W związku z tym uwzględniono informacje o czasie pozostawania pacjentów w stanie wolnym od progresji. W przypadku terapii z zastosowaniem PALB przyjęto krzywą TTD dla RBC.

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

Odsetki pacjentów leczonych po progresji choroby do zgonu pacjenta

Celem oszacowania wydatków związanych z leczeniem pacjentek z populacji docelowej po progresji choroby aż do zgonu konieczne było uwzględnienie wyników analizy ekonomicznej w zakresie danych dotyczących przeżycia po progresji i przeżycia całkowitego pacjentów (OS, ang. *overall survival*). Dane w tym zakresie wykorzystano w obliczeniach do wyznaczenia kosztów leczenia po progresji oraz kosztów związanych z opieką terminalną.

Odsetki pacjentów wchodzących do stanu PPS

W celu określenia liczby pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanych w latach 2020-2021, które w kolejnych latach analizy rozpoczną II linię leczenia z zastosowaniem HTH lub CTH skorzystano z odsetków pacjentek wchodzących do stanu „progresja”.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dane z analizy ekonomicznej w zakresie uwzględnionym w analizie BIA. W wariantcie H1 dla wszystkich rozważanych schematów terapeutycznych przyjęto, że czas trwania terapii określany jest na podstawie krzywej PFS zamiast krzywej TTD. Jest to wariant maksymalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją ocenianą a komparatorami. W wariantcie H2 dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA przyjęto rozkład Weibulla typu „restricted”. Jest to wariant minimalny analizy ekonomicznej, rozumiany jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją ocenianą a komparatorami.

2.7.2. Dawkowanie leków

Zgodnie z zapisem projektowanego PL, tj. w oparciu o ChPL Kisqali®, zalecana dawka rybocyklibu w leczeniu raka piersi wynosi 600 mg na dobę podawana w formie doustnej (tabletki powlekane) przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy i kolejny 28-dniowy cykl leczenia. Na skutek wystąpienia ciężkich działań niepożądanych możliwe jest zredukowanie dawki do 400 lub 200 mg na dobę, bądź przerwanie stosowania produktu. W obliczeniach uwzględniono dane z badań klinicznych MONALEESA-3 oraz MONALEESA-7 dotyczące odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki leku w kolejnych cyklach leczenia [16]. Założono, że odsetki te nie ulegają zmianie po ostatniej dostępnej obserwacji w wymienionych badaniach, tj.:

- od 28. cyklu terapii w przypadku pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym,
- od 26. cyklu terapii w przypadku pacjentek w wieku pomenopauzalnym.

Wartości uwzględnione w analizie zamieszczono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Dawkowanie rybocyklibu uwzględnione w analizie

Cykl [28 dni]	Odsetki pacjentek					
	Wiek przed- lub okołomenopauzalny			Wiek pomenopauzalny		
	600 mg	400 mg	200 mg	600 mg	400 mg	200 mg
0	████	████	████	████	████	████
1	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████

Cykl [28 dni]	Odsetki pacjentek					
	Wiek przed- lub okołomenopauzalny			Wiek pomenopauzalny		
	600 mg	400 mg	200 mg	600 mg	400 mg	200 mg
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28 i kolejne	■	■	■	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości dawkowanie RBC przyjęto z uwzględnieniem względnej intensywności dawki (RDI, ang. *Relative dose intensity*) (wariant I1). Wartości RDI zaczerpnięte z analizy ekonomicznej zamieszczono poniżej (Tabela 18). W wariacie analizy z uwzględnieniem RDI założono, że dawka RBC jest stała w całym okresie leczenia i równa zalecanej dawce 600 mg skorygowanej o założoną wartość RDI.

Tabela 18.
Wartości RDI uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym	Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym
Podstawowy (Zgodnie z rozkładem dawek w badaniach M3 i M7)	■	■
Wariant I1 (z uwzględnieniem RDI)	■	■

Dawkowanie pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli. W trakcie terapii PALB możliwa jest modyfikacja dawkowania: zmiana ze 125 mg dziennie na 100 mg bądź 75 mg. Redukcja dawki PALB wiąże się z zakupem przez pacjenta nowego opakowania leku, co powoduje powstawanie kosztu po stronie świadczeniodawcy związanego z niewykorzystaniem części leku, tzw. *wastage*. W przypadku RBC również możliwe jest zmniejszenie dawki, ale ze względu na zawartość opakowania leku Kisqali (63 tabl. po 200 mg) redukcja dawki do 400 mg lub 200 mg dziennie nie wymaga zakupu kolejnego opakowania leku i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia kosztów terapii tym lekiem. W analizie nie uwzględniono strat wynikających ze zużycia niepełnych opakowań leku. W świetle powyższych rozważań założenie to ma charakter konserwatywny.

Tabela 19.
Dawkowanie pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawka na 1 podanie	Liczba podań w 28-dniowym cyklu	Źródło
Palbocyklib	125 mg	21	ChPL [20]
Anastrozol	1 mg	28	ChPL [21]
Letrozol	2,5 mg	28	ChPL [22]
Eksemestan	25 mg	28	ChPL [23], opinia ekspertów zamieszczona w analizie ekonomicznej dla preparatu Afinitor® [24]
Tamoksyfen	20 mg	28	ChPL [25], opinia ekspertów zamieszczona w analizie ekonomicznej dla preparatu Afinitor® [24]
Goserelina	3,6 mg	1	ChPL [26]
Fulwestrant	500 mg	Pierwszy cykl: 2 Kolejne cykle: 1	ChPL [27], opinia ekspertów zamieszczona w analizie ekonomicznej dla preparatu Afinitor® [24]

Pacjentki z populacji docelowej mogą zostać również poddane CTH, a po wystąpieniu progresji choroby zarówno HTH, jak i CTH. Ze względu na fakt, iż wydatki oszacowano z uwzględnieniem średniego kosztu stosowania CTH oraz średniego kosztu kolejnych linii leczenia zaczerpniętych z analizy ekonomicznej, nie przedstawiono dawkowania substancji składających się na te terapie. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono w opisie analizy ekonomicznej [16].

2.8. Koszty

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. Koszty rybocyklibu i kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie

terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności” [28].

Obecnie RBC jest refundowany w Polsce w ramach PL B.9 „Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50)”. Jedyne aktualnie refundowane opakowanie tego leku (Kisqali®, 200 mg, 63 tabl.) ujęte jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1195.0 *Rybocyklib*, a limit finansowania w tej grupie wyznaczony jest na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania.

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją RBC w leczeniu pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1195.0 *Rybocyklib*. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy RBC, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

Przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Kisqali® preparat będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego B.9 o odpowiednio zmienionych zapisach.

W analizie uwzględniono proponowane przez Wnioskodawcę zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach której [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 20.
Cena produktu Kisqali®

Nazwa leku	Opcja analizy	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Maksymalna cena hurtowa brutto
Kisqali®	Z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z tym oszacowanie wydatków płatnika ponoszone na preparat Kisqali stosowany w ramach tego programu w scenariuszu nowym w części populacji, w której lek ten obecnie nie jest refundowany, przeprowadzono z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Oszacowanie wydatków na preparat

Kisqali w pozostałych przypadkach (tj. w obrębie aktualnej populacji refundacyjnej) przeprowadzono z uwzględnieniem RSS.



2.8.1.2. Koszty jednostkowe pozostałych interwencji

Koszty jednostkowe uwzględnione w analizie są zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku [4]. Aktualizacja kosztów nastąpiła w toku prac nad aktualizacją i dostosowaniem analizy we wrześniu 2019 roku.

Koszty jednostkowe FLV, ANS, LTR, EXE, TMX oraz GOS wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), na podstawie danych refundacyjnych NFZ raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro [29] oraz komunikacie DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [30].

W ramach perspektywy NFZ oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ, za mg poszczególnych substancji (FLV, LTR, EXE, ANS, TMX i GOS) na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty leków znajdujących się na wykazie otwartym zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 07.2018–06.2019 (ostatnie 12 miesięcy, dla których raportowane są dane), jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby jednostek (mg). Uzyskane wartości porównano z kosztami wyznaczonymi na podstawie aktualnie obowiązującego WLR jako średnie ceny za mg substancji czynnej ważone liczbą sprzedanych jednostek (mg) we wzmiankowanym okresie. Porównano następnie obie wartości – wyznaczoną wyłącznie w oparciu o komunikaty DGL oraz na podstawie WLR – przyjmując w analizie podstawowej mniejszą z nich. Dla FLV przyjęto średni koszt rozliczenia tej substancji czynnej w 10.2019 r. raportowany w komunikacie DGL [30].

Wskazania refundacyjne dla LTR i ANS obejmują stosowanie tych leków w ramach pierwszej linii terapii jedynie w przypadku wczesnego raka piersi. W zaawansowanym raku piersi stosowanie tych leków, jak również stosowanie EXE, finansowane jest jedynie w ramach drugiej linii leczenia. Pozostałe substancje (TMX, FLV) finansowane są niezależnie od linii leczenia, w której są stosowane. Przyjęto zatem, że koszty terapii LTR, ANS, EXE stosowanymi w I linii leczenia są ponoszone w całości przez pacjenta, zaś w II linii terapii zgodnie z obowiązującymi zasadami refundacyjnymi.

TMX w leczeniu raka piersi refundowany jest zarówno w ramach wykazu otwartego, jaki i katalogu chemioterapii. Przyjęto, że w rozważanym wskazaniu będzie rozliczany w ramach wykazu otwartego [31].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ceny za mg poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Ceny za mg substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Linia leczenia	NFZ	Dopłata pacjenta
Palbocyklib	I i II linia	[REDACTED]	[REDACTED]
Anastrozol	I linia	0,00 zł	2,23 zł
	II linia	1,89 zł	0,34 zł
Letrozol	I linia	0,00 zł	0,82 zł
	II linia	0,76 zł	0,06 zł

Substancja	Linia leczenia	NFZ	Dopłata pacjenta
Eksemestan	I linia	0,00 zł	0,10 zł
	II linia	0,08 zł	0,02 zł
Goserelina	I i II linia	47,78 zł	7,08 zł
Tamoksyfen	I i II linia	0,02 zł	0,00 zł
Fulwestrant	I i II linia	3,33 zł	0,00 zł

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [16]. Szczegółowy opis oszacowania kategorii kosztowych przedstawiono w dokumencie źródłowym. W analizie przyjęto, że rok ma 13 28-dniowych cykli. W tabeli poniżej zestawione zostały koszty wykorzystane w obliczeniach (Tabela 22).

Tabela 22.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Interwencja	Koszt	Uwagi
Koszty podania leków		
RBC + IA + GOS, PALB + IA + GOS, IA + GOS, TMX + GOS	72,01 zł	Jednostkowy koszt podania gosereliny rozliczany świadczeniem W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
RBC + FLV, PALB + FLV, FLV + GOS, FLV	358,69 zł	Jednostkowy koszt podania leku z katalogu chemioterapii, naliczany w każdym cyklu, rozliczany w ramach hospitalizacji jednodniowej ^{a)}
RBC + IA, PALB + IA, IA, TMX	0,00 zł	Brak dodatkowych kosztów związanych z podaniem leków w postaci tabletek, wydawane są pacjentom w trakcie wizyt monitorujących
Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii		
RBC + IA + GOS, RBC + IA, RBC + FLV, RBC + FLV + GOS, PALB + IA + GOS, PALB + IA, PALB + FLV + GOS, PALB + FLV	246,69 zł	Koszt na cykl rozliczany w ramach świadczenia: <i>Diagnostyka w programie leczenia raka piersi z zastosowaniem palbocyklubu lub rybocyklubu</i>
IA, TMX, IA + GOS, TMX + GOS	216,73 zł	Koszt na cykl wyznaczony w oparciu o zasady określone przez wytyczne NCCN 2018
FLV FLV + GOS	124,37 zł	Koszt na cykl rozliczany w ramach świadczenia: <i>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</i>
Koszt monitorowania przed progresją		
Wszystkie analizowane schematy	33,62 zł	Koszt na cykl rozliczany świadczeniem W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
RBC + IA + GOS	303,75 zł	
RBC + FLV	88,98 zł	

Interwencja	Koszt	Uwagi
PALB + IA, PALB + IA +GOS	303,75 zł	
PALB + FLV, PALB + FLV +GOS	105,62 zł	Koszt uwzględniający częstość występowania zdarzeń niepożądanych naliczany w pierwszym cyklu modelu wszystkim pacjentom
IA, IA + GOS	232,42 zł	
TMX, TMX + GOS	99,41 zł	
FLV	98,38 zł	
Koszty CTH		
CTH (populacja przed menopauzą)	10 787,44 zł	Całkowity koszt CTH (obejmuje koszty leków, podania i monitorowania terapii) uwzględniający czas trwania terapii
CTH (populacja po menopauzie)	10 716,70 zł	
Koszty leczenia po progresji choroby		
RBC + IA + GOS IA + GOS, TMX + GOS, FLV + GOS	NFZ: 1662,43 zł NFZ + pacjent: 1680,21 zł	Średni koszt na cykl HTH i CTH (obejmuje koszty leków i ich podania) uwzględniający czas trwania terapii. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym przyjęto dwukrotnie mniejszy oraz dwukrotnie większy koszt leczenia kolejnej linii (wariant J1, J2) ^{b)}
RBC + FLV IA, TMX, FLV	NFZ: 757,82 zł NFZ + pacjent: 763,01 zł	
Koszt opieki terminalnej		
Wszystkie analizowane schematy	2 789,78 zł	Jednorazowy koszt wyznaczony przy założeniu pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym w ostatnich 2 tygodniach życia

Przedstawiono koszty z perspektywy NFZ, o ile nie zaznaczono inaczej

a) W pierwszym cyklu FLV podawany jest 2 razy

b) Koszt leczenia po progresji w populacji pacjentek uprzednio nieleczonych IA, IA + GOS, TMX, TMX + GOS, FLV, FLV + GOS wynosi 0,00 zł

Z uwagi na niepewność obliczeń związaną z rozpowszechnieniem terapii stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie – przyjęto dwukrotnie mniejszy oraz dwukrotnie większy koszt leczenia kolejnej linii (wariant J1, J2).

W niniejszej analizie przyjęto dodatkowe założenia (nieuwzględnione w analizie ekonomicznej) dotyczące danych kosztowych:

- przyjęto, że leki w postaci tabletek stosowane w monoterapii (TMX oraz wchodzące w skład IA) wydawane są pacjentom w trakcie wizyt monitorujących, zatem nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- w skład CTH, będącej alternatywną technologią stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzi te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby; w świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu zaawansowanego raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności,
- u pacjentek, będących na I linii leczenia (leczone IA, IA + GOS, TMX, TMX + GOS, FLV, FLV + GOS), które po progresji choroby przechodzą na II linię, nie są naliczane koszty kolejnych linii (po progresji choroby) celem uniknięcia podwójnego naliczania tych kosztów.

2.9. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych podrozdziałach niniejszego opracowania:

- w analizie przyjęto, że rok obejmuje 13 cykli po 28 dni (zgodnie ze sposobem dawkowania RBC i PALB),
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z MPZ i KRN, wyników badania ankietowego i danych literaturowych z wyróżnieniem liczby pacjentek zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* raka piersi w latach 2020-2021 (tj. kolejnych latach analizy) oraz w latach wcześniejszych;
- udziały poszczególnych schematów terapeutycznych w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku zachowania aktualnego sposobu finansowania preparatu Kisqali® w ramach programu B.9, oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o jego refundacji w ramach proponowanego programu lekowego, określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów;
- przyjęto, że u pacjentek zdiagnozowanych w stadium *zaawansowanym* raka piersi w roku 2019 lub w latach wcześniejszych, u których zastosowane zostanie leczenie preparatem Kisqali® (zgodnie z założonym rozpowszechnieniem tej terapii, patrz rozdz. 2.6), terapia ta zostanie wdrożona w roku 2020,
- przyjęto, że w kolejnych 28-dniowych cyklach roku jednakowe liczby pacjentek będzie kwalifikowana do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi tak, aby do końca roku wszyscy pacjenci rozpoczęli odpowiednie leczenie (zgodnie z założonym rozpowszechnieniem tych schematów, patrz rozdz. 2.6),
- liczba pacjentek w kolejnej linii leczenia została wyznaczona jako liczba pacjentek, u których wystąpiła progresja po zastosowanej uprzedniej linii leczenia z wykorzystaniem odsetków pacjentek wchodzących do stanu „progresja” zaczerpniętych z analizy ekonomicznej,
- pacjentkom naliczono koszty odpowiednich terapii i ich podania w kolejnych cyklach analizy przy uwzględnieniu odsetków pacjentek kontynuujących leczenie w tych cyklach określonych na podstawie wyników analizy ekonomicznej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych poszczególnych terapii naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu ich stosowania z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych zdarzeń,
- pacjentkom naliczono koszty monitorowania stanu zdrowia w trakcie terapii poszczególnymi schematami oraz przed progresją choroby przy uwzględnieniu odsetków pacjentek bez progresji choroby w kolejnych cyklach analizy określone na podstawie wyników analizy ekonomicznej,
- wydatki związane z leczeniem po progresji oszacowano z uwzględnieniem średniego kosztu zaczerpniętego z analizy ekonomicznej, przy uwzględnieniu odsetków pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby,

- wydatki związane ze stosowaniem CTH w populacji docelowej oszacowano z uwzględnieniem całkowitego kosztu CTH zaczerpniętego z analizy ekonomicznej, uwzględniającego czas trwania terapii i rozkład poszczególnych schematów,
- pacjentkom, u których wystąpił zgon z powodu *zaawansowanego* raka piersi, naliczono jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnich 2 tygodniach życia.
- założono, że objęcie refundacją RBC nie będzie miało wpływu na wybór sposobu leczenia między HTH a CTH, a jedynie na wybór terapii dostępnych w ramach HTH. W rezultacie, za wyjątkiem populacji pacjentek w II linii, wyniki w zakresie CTH nie mają wpływu na wyniki inkrementalne analizy,

W związku z tym oszacowanie wydatków płatnika ponoszone na preparat Kisqali stosowany w ramach tego programu w scenariuszu nowym w części populacji, w której lek ten obecnie nie jest refundowany, przeprowadzono z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

2.10. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczba pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi w momencie diagnozy i z progresją z niższych stadiów,
- wariant B: pozostałe parametry populacyjne,
- wariant C: rozpowszechnienie hormonoterapii,
- wariant D: udziały terapii w scenariuszu istniejącym,
- wariant E: udziały leków z grupy IA,
- wariant F: udziały terapii w scenariuszu nowym,
- wariant G: udziały terapii stosowanych przez pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020,
- wariant H: dane z analizy ekonomicznej (minimalny i maksymalny wariant oszacowań analizy ekonomicznej),
- wariant I: dawkowanie RBC,
- wariant J: koszty leczenia po progresji.

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

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

2.11. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli (Tabela 23) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 23.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi	KRN, MPZ 2015, MPZ 2018	[10–12]
	Odsetki pacjentek z rakiem piersi w stadium regionalnym i uogólnionym w momencie diagnozy	Didkowska 2013, Więckowska 2015	[13, 32]
	Odsetek pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania	Więckowska 2015, badanie ankietowe	[13, 15]
	Prawdopodobieństwo progresji do stanu zaawansowanego u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi	Nowikiewicz 2015	[14]
	Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym) HR+ HER2-	Badanie ankietowe, Faupel-Badger 2010, Faupel-Badger 2014	[15, 33, 34]
	Odsetki pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6	Badanie ankietowe	[15]
	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi	Nowikiewicz 2015	[14]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanych w latach 2020-2021	Badanie ankietowe	[3]
	Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanych przed rokiem 2020	Badanie ankietowe	[3]
	Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	Badanie ankietowe	[3]
	Udziały terapii w scenariuszu nowym	Badanie ankietowe	[3]
	Udziały terapii w ramach IA	Dane sprzedażowe	[29]
Zużycie zasobów	Modelowanie przepływu pacjentek między kolejnymi liniami leczenia	Analiza ekonomiczna	[16]
	Dawkowanie RBC	Analiza ekonomiczna	[16]
	Dawkowanie pozostałych interwencji	ChPL, Opinia ekspertów zamieszczona w analizie ekonomicznej dla preparatu Afinitor®	[21–25, 27]
Koszty	RBC	Dane Wnioskodawcy	-

Parametr	Źródło	Referencje
Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[16]

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

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

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

[REDACTED]

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

3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

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

[Redacted]

[Redacted]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

3.5. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania rybocyklibu ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię raka piersi. Ponadto produkt leczniczy Kisqali® jest już finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach PL B.9 w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie raka piersi będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Kisqali® u pacjentów z populacji docelowej.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

Tabela 40.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniono podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie rybocyklibu pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla kobiet z uogólnionym lub

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania ER+, HER2- u których nie występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów CDK4/6
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wyższą skuteczność niż alternatywne technologie wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie i wnioski

Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki w scenariuszu istniejącym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

6. Ograniczenia

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ, badań obserwacyjnych i badania ankietowego. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Jednocześnie w oszacowaniu przyjęto podejście konserwatywne, zawyżające oszacowaną wielkość populacji docelowej. Przeprowadzono także analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Rozpowszechnienie RBC oraz pozostałych terapii stosowanych w leczeniu pacjentek z populacji docelowej określono na podstawie wyników badania ankietowego. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały leków z grupy IA oraz TMX określono na podstawie danych sprzedażowych, odnoszących się do populacji szerszej niż określona w niniejszej analizie. Ze względu na niski koszt miesięcznej terapii tymi lekami założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.
- U pacjentek stosujących terapię RBC możliwe jest zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Decyzja podejmowana jest indywidualnie w zależności od stanu zdrowia pacjenta. W obliczeniach uwzględniono dane z badania klinicznego dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w kolejnych cyklach leczenia. Rzeczywiste zużycie w populacji docelowej może być odmienne od uwzględnionego w analizie.
- U pacjentek leczonych PALB, u których wystąpiły objawy nietolerancji leczenia, może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W analizie nie zostały uwzględnione obliczenia w tym zakresie z uwagi na fakt, że redukcja dawki PALB wiąże się z koniecznością zakupu nowego opakowania preparatu Ibrance (o mniejszej dawce jednostkowej), a koszt wydanej pacjentowi niewykorzystanej części opakowania, które było dotychczas stosowane, ponosi płatnik. Przyjęte założenie jest zatem konserwatywne, jednocześnie jego wpływ na wyniki analizy jest niewielki.
- Przyjęto, że w skład CTH, będącej alternatywą do ocenianej technologii stosowaną u pacjentek z populacji docelowej, wchodzi te same schematy, co w skład CTH stosowanej po progresji choroby określonej na podstawie założeń analizy ekonomicznej. W świetle braku alternatywnych danych dotyczących terapii stosowanych w ramach CTH w leczeniu *zaawansowanego* raka piersi w Polsce wykorzystane dane cechują się maksymalnym możliwym poziomem wiarygodności.
- W analizie utożsamiono efektywność schematów zawierających NSAI (RBC + NSAI + GOS, NSAI + GOS) określoną na podstawie wyników z badań klinicznych z efektywnością odpowiednich schematów zawierających IA (odpowiednio RBC + IA + GOS, IA + GOS), co zostało podyktowane wnioskami z analizy klinicznej wskazującymi, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy IA (LTR, ANS, EXE).
- Wyniki analizy ekonomicznej dla schematów placebo + IA + GOS oraz placebo + FLV przyjęto w analizie BIA dla schematów IA+ GOS oraz monoterapii FLV.

- Ze względu na brak rozróżnienia w modelu ekonomicznym efektywności terapii stosowanych w I i II linii leczenia *zaawansowanego* raka piersi, w analizie BIA przypisano te same odsetki pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej dla danego schematu niezależnie od linii leczenia.
- Ze względu na brak danych dotyczących odsetków pacjentów pozostających w wyróżnionych stanach zdrowia dla terapii FLV + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz IA i TMX w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym, przyjęto dla nich te same wartości co dla schematów odpowiednio FLV w populacji pacjentek w wieku pomenopauzalnym oraz IA + GOS i TMX + GOS w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym.
- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.
- W analizie przyjęto, że rok ma 13 cykli 28-dniowych, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Dyskusja

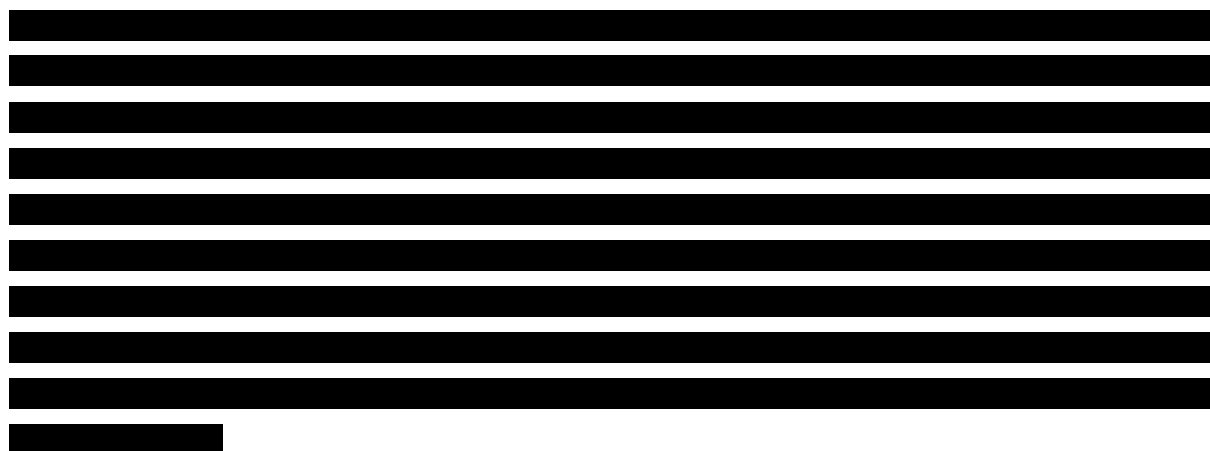
Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego (PPL) produktu leczniczego Kisqali® w skojarzeniu z fulwestrantem lub z inhibitorem aromatazy stosowanego w leczeniu kobiet z HER2-, hormonowrażliwym, uogólnionym (przerzutowym) lub miejscowo zaawansowanym, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) było nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania, rakiem piersi.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane z raportów KRN, publikacji „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”, badań obserwacyjnych oraz badania ankietowego. W oszacowaniu w pierwszej kolejności uwzględniono cechujące się wyższą wiarygodnością dane z opublikowanych badań, a dopiero w przypadku ich niedostępności - wyniki badania ankietowego. Przy szacowaniu wielkości populacji docelowej stosowano podejście konserwatywne. Pomimo dołożenia wszelkich starań, aby przeprowadzone oszacowania charakteryzowały się możliwie najwyższą wiarygodnością, z uwagi na ograniczoną dostępność danych, ograniczenia odnalezionych źródeł danych oraz konieczność przyjęcia szeregu założeń w celu odzwierciedlenia kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego, uzyskane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistości. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szerokie testowanie parametrów uwzględnionych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej, mające na celu ocenę wpływu niepewności związanej z tym parametrem na wyniki analizy BIA. [REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, zalecaną terapią *zaawansowanego* raka piersi ER+ HER2- jest hormonoterapia, w ramach której najczęściej stosuje się inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan), tamoksyfen lub fulwestrant. W ocenianej populacji pacjentek zalecane jest także stosowanie terapii inhibitorem CDK4/6 (RBC lub PALB) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, jednak do końca sierpnia 2019 roku terapie te nie były refundowane w Polsce, przez co ich zużycie było ograniczone. Od 1 września 2019 roku terapie RBC+IA, PALB+IA oraz PALB + FLV (w przypadku spełnienia dodatkowych kryteriów) są finansowane w ramach programu lekowego B.9 w I linii leczenia *zaawansowanego* raka piersi, a PALB+FLV także w II linii. Jednocześnie terapie z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6 w leczeniu znacznej części pacjentek z populacji rejestracyjnych obydwu leków pozostają poza koszykiem świadczeń gwarantowanych w Polsce. RBC jest nową, obiecującą opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu raka piersi. Jest szansą zwłaszcza dla pacjentek z *zaawansowanym* rakiem piersi o najgorszych rokowaniach. Proponowany program lekowy, obejmujący leczenie RBC u pacjentek ze wskazanej grupy, stanowi odpowiedź na tę niezaspokojoną dotychczas potrzebę zdrowotną.

Rozpowszechnienie hormonoterapii oraz udziały poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Kisqali® oraz w przypadku poszerzenia zakresu jego refundacji w kolejnych latach analizy były jednym z kluczowych czynników determinujących wyniki analizy, a zarazem obarczonych największą niepewnością. Biorąc pod uwagę koszty terapii alternatywnych stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce, wyniki opracowanej analizy BIA zależą przede wszystkim od rozpowszechnienia terapii RBC i PALB. Biorąc pod uwagę, że leki te są refundowane w Polsce od września 2019 roku brak jest informacji o ich zużyciu w ocenianej populacji chorych. Żadne z wytycznych nie wskazują też, który inhibitor jest preferowany w leczeniu raka piersi. Również wyniki analizy klinicznej [17] wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między terapiami. Jednocześnie na podstawie odnalezionych przetargów na zakup obu leków uzyskano, że koszt opakowania preparatu Kisqali jest niższy od kosztu opakowania preparatu Ibrance. Ponadto redukcja dawki tych leków w przypadku wystąpienia nietolerancji na terapię wiąże się ze spadkiem wydatków na terapię preparatem Kisqali® i wzrostem wydatków na terapię preparatem Ibrance, co dodatkowo pogłębia korzystną dla Kisqali® relację kosztową względem Ibrance. Z uwagi na brak danych historycznych oraz nieprzydatność danych zagranicznych (związanych z odmiennymi systemami ochrony zdrowia, zakresami refundacji inhibitorów CDK4/6 itp.) w analizie zdecydowano się skorzystać z opinii ekspertów zebranych w ramach badania ankietowego. Wpływ parametrów na wyniki analizy testowano w analizie wrażliwości. Umożliwienie pacjentkom z *zaawansowanym* rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 stosowania dodatkowych schematów zawierających RBC i PALB powoduje ponad 5-krotny wzrost wydatków inkrementalnych w I roku analizy. Z kolei zastępowanie terapii FLV+/-GOS, IA+/-GOS oraz TMX+/-GOS przez inhibitory CDK4/6 w przypadku objęcia produktu Kisqali® refundacją w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej przekłada się na zmniejszenie wydatków inkrementalnych.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla RBC w leczeniu pacjentek z populacji docelowej. Należy jednak mieć na uwadze, że jest on efektem nie tylko wdrożenia droższego leczenia, ale też znacznego wydłużenia czasu trwania terapii i przeżycia u pacjentów z ocenianej populacji.



8. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. HTA Consulting 2019.
2. Jassem J, Krzakowski M. (2018) Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 14(4):171–215.
3. ██████████ Badanie ankietowe dotyczące sposobu leczenia pacjentek z rakiem piersi ER+ i/lub PR+, HER2- w stadium zaawansowanym. HTA Consulting 2019.
4. 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. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2019-r) (16.9.2019).
5. Kisqali (rybocyklib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf (24.4.2019).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (31.10.2018).
7. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
9. Projekt programu lekowego: Leczenie raka piersi (ICD-10 C 50).
10. Ministerstwo Zdrowia. *Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski*. 2018.
11. Ministerstwo Zdrowia. *Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski*. 2015.
12. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor (4.2.2019).
13. Więckowska B. Proces leczenia w Polsce – analizy i modele *Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych* Tom I: Onkologia. 2015.
14. Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(4):284–289.
15. ██████████ Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych dotyczące pacjentek z rakiem piersi w Polsce. HTA Consulting 2019.
16. ██████████ Analiza ekonomiczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. HTA Consulting 2018.
17. ██████████ (2019) Analiza kliniczna. Rybocyklib w skojarzeniu z fulwestranem lub inhibitorem aromatazy w terapii HER2-ujemnego, hormonowrażliwego zaawansowanego raka piersi. HTA Consulting.
18. (2018) Global Cost-Effectiveness Model of Ribociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer who Have Received No or Only One Prior Line of Endocrine Therapy: Technical Report. Policy Analysis Inc.
19. (2019) Global Cost-Effectiveness of Ribociclib Plus an Aromatase Inhibitor for the Treatment of Pre- and Peri-Menopausal Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: Technical Report. Policy Analysis Inc.
20. Ibrance (palbocyklib) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf.
21. Anastrozol Teva - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_AnastrozolTeva_1mg.pdf (4.1.2019).
22. Letrozole Bluefish - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/LetrozoleBluefishSPC.pdf> (4.1.2019).
23. Symex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Symex_25mg_tabl.pdf (4.1.2019).

24. (2016) Analiza ekonomiczna. Afinitor® (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi, u których występuje nawrót po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w ramach terapii uzupełniającej. MAHTA Sp. z o.o.
25. Tamoxifen Sandoz - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Tamoxifen_Sandoz_tab_pow.pdf (4.1.2019).
26. Zoladex - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/36_Zoladex_implant_podsk_3_6mg.pdf (12.3.2019).
27. Faslodex 250 mg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138033/anx_138033_pl.pdf (4.1.2019).
28. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (6.9.2017).
29. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.1.2019).
30. Komunikat DGL z dnia 2 października 2019 roku. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7477.html> (10.10.2019).
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r>.
32. Didkowska J, Wojciechowska U. (2013) Nowotwory piersi w Polsce i Europie — populacyjny punkt widzenia. *Nowotwory Journal of Oncology* 63(2):111–118.
33. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A, Pfeiffer RM, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2010) Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br. J. Cancer* 103(7):1097–1102.
34. Faupel-Badger JM, Duggan MA, Sherman ME, Garcia-Closas M, Yang XR, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Vonderhaar BK, Figueroa JD. (2014) Prolactin receptor expression and breast cancer: relationships with tumor characteristics among pre and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Horm Cancer* 5(1):42–50.
35. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.4.2018).
36. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (18.4.2018).
37. Xoofee. CurveSnap. Dostęp: <https://curvesnap.en.softonic.com> (30.1.2019).

9. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2019 roku	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku	12
Tabela 3.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z zapisem ChPL w 2019 roku	13
Tabela 4.	Założenia przyjęte przy szacowaniu liczebności populacji docelowej	20
Tabela 5.	Liczba pacjentek z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium <i>zaawansowanym</i> zdiagnozowanym przed rokiem 2020	21
Tabela 6.	Liczba pacjentek z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium <i>zaawansowanym</i> zdiagnozowanym w latach 2020-2021	21
Tabela 7.	Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 – scenariusz istniejący	22
Tabela 8.	Rozpowszechnienie HTH wśród pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym w latach 2020-2021 – scenariusz nowy	22
Tabela 9.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi – scenariusz istniejący, wariant podstawowy	23
Tabela 10.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi – scenariusz istniejący, wariant D1	23
Tabela 11.	Udziały substancji w grupie IA	24
Tabela 12.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant podstawowy	24
Tabela 13.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi - scenariusz nowy, wariant F1	25
Tabela 14.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant podstawowy	26
Tabela 15.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant G1	26
Tabela 16.	Udziały schematów HTH stosowanych w populacji pacjentek z <i>zaawansowanym</i> rakiem piersi zdiagnozowanym przed rokiem 2020 niemających przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 w 2020 roku – wariant F1	26
Tabela 17.	Dawkowanie rybycyklibu uwzględnione w analizie	29
Tabela 18.	Wartości RDI uwzględnione w analizie	30
Tabela 19.	Dawkowanie pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie	31
Tabela 20.	Cena produktu Kisqali®	32
Tabela 21.	Ceny za mg substancji uwzględnionych w analizie	34
Tabela 22.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	35
Tabela 23.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	39
Tabela 24.	Liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	41
Tabela 25.	Liczebność populacji docelowej w scenariuszu nowym	41
Tabela 26.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący	42
Tabela 27.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący	43
Tabela 28.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący	43
Tabela 29.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy braku uwzględnieniu RSS – scenariusz istniejący	44
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS – scenariusz nowy	45
Tabela 31.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu RSS – scenariusz nowy	46
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego przy braku uwzględnieniu RSS – scenariusz nowy	47

Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów przy braku uwzględnieniu RSS – scenariusz nowy	47
Tabela 34.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu RSS	48
Tabela 35.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu RSS	49
Tabela 36.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy braku uwzględnieniu RSS	50
Tabela 37.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów przy braku uwzględnieniu RSS	50
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	51
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów	51
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Kisqali® ze środków publicznych	53
Tabela 41.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	66
Tabela 42.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	68
Tabela 43.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości	71
Tabela 44.	Wydatki płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	71
Tabela 45.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości	72
Tabela 46.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	73
Tabela 47.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości	73
Tabela 48.	Wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	74
Tabela 49.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości	75
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	75
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed	78
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – GBL	79
Tabela 53.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 1999–2011 (dane KRN i MPZ 2015)	81
Tabela 54.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 2012-2021 w oparciu o dane MPZ	82
Tabela 55.	Liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 1999–2016 – wariant A2	82
Tabela 56.	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2017-2021	83
Tabela 57.	Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2000–2010 – Didkowska 2013	83
Tabela 58.	Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w 2012 roku – Więckowska 2015 (N=19 595)	84
Tabela 59.	Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy	84
Tabela 60.	Odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania	85
Tabela 61.	Prawdopodobieństwo progresji do stadium <i>zaawansowanego</i> raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie	85
Tabela 62.	Odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym oraz po menopauzie z HR+ i HER2- - wyniki badania ankietowego	87
Tabela 63.	Odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym oraz po menopauzie z HR+ i HER2- – badania obserwacyjne	87
Tabela 64.	Odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania RBC - wartości uwzględnione w analizie	89
Tabela 65.	Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi – wartości uwzględnione w analizie	90

Spis schematów

Schemat 1. Schemat oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej z rakiem piersi w stadium <i>zaawansowanym</i> zdiagnozowanym w danym roku.....	18
---	----

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

Tabela 41.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2	str. 14
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2.4	str. 13
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 15
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.3	str. 13
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.2	str. 12
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.11	str. 39
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.11	str. 39
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 2.11	str. 39
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Aneks A	str. 68
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Tabela 23	str. 39
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2.8.1.1	str. 31
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
§ 6.2		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 15	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5, Rozdz. 1.2.4	str. 15 str. 13	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2.11	str. 39
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 2.11	str. 39
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.2.8.1.1	str. 31	
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 8	str. 61	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8	str. 61	

Aneks A. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 42.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru			Uzasadnienie
		Pacjentki zdiagnozowane przed rokiem 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2020	Pacjentki zdiagnozowane w roku 2021	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■	Rozdz. 2.5, B.2
	Wariant A1	■	■	■	
	Wariant A2	■	■	■	
	Wariant A3	■	■	■	
	Wariant B1	■	■	■	
	Wariant B2	■	■	■	
	Wariant B3	■	■	■	
Rozpowszechnienie hormonoterapii	Wariant C0	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	■	Rozdz. 2.6.1.1 Rozdz. 2.6.2
	Wariant C1	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	■	
	Wariant C2	Przed menopauzą: 100% Po menopauzie: 100%	■	■	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	Wariant D0	[REDACTED]	Rozdz. 2.6.1.2 Rozdz. 2.6.2
		[REDACTED]	
	Wariant D1	[REDACTED]	
		[REDACTED]	
Udziały leków z grupy IA	Wariant E0	ANS 33%, LTR 64%, EXE 3%	Rozdz. 2.6.1.2
	Wariant E1	ANS 0%, LTR 100%, EXE 0%	
Udziały terapii w scenariuszu nowym	Wariant F0	[REDACTED]	Rozdz. 2.6.1.3 Rozdz. 2.6.2
		[REDACTED]	
	Wariant F1	[REDACTED]	
		[REDACTED]	
Wariant G0	[REDACTED]	Rozdz. 2.6.2	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Udziały terapii stosowanych przez pacjentki zdiagnozowane przed rokiem 2020			
	Wariant G1		
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant H0	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej TTD, rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA	
	Wariant H1	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej PFS, rozkład RCS log-logistyczny typu „unrestricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA	Rozdz. 2.7.1
	Wariant H2	Modelowanie przebiegu leczenia na podstawie krzywej TTD, rozkład Weibulla typu „restricted” dla krzywej OS dla RBC+IA oraz IA	
Dawkowanie RBC	Wariant I0	Zgodnie z rozkładem dawek w badaniach M3 i M7	Rozdz. 2.7.2
	Wariant I1		
Koszty leczenia po progresji	Wariant J0	Przed menopauzą: NFZ 1662,43 zł; NFZ + pacjent 1680,21 zł Po menopauzie: NFZ 757,82 zł; NFZ + pacjent 763,01 zł	Rozdz. 2.8.2
	Wariant J1	Dwukrotne zmniejszenie kosztów	
	Wariant J2	Dwukrotne zwiększenie kosztów	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka

A.1.1. Wydatki płatnika publicznego

Tabela 43.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy	████████	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████	████████
A3	████████	████████	████████	████████
B1 (maksymalny)	████████	████████	████████	████████
B2	████████	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████	████████
C1	████████	████████	████████	████████
C2	████████	████████	████████	████████
D1 (minimalny)	████████	████████	████████	████████
E1	████████	████████	████████	████████
F1	████████	████████	████████	████████
G1	████████	████████	████████	████████
H1	████████	████████	████████	████████
H2	████████	████████	████████	████████
I1	████████	████████	████████	████████
J1	████████	████████	████████	████████
J2	████████	████████	████████	████████

Tabela 44.
Wydatki płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy	████████	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████	████████
A3	████████	████████	████████	████████
B1	████████	████████	████████	████████
B2	████████	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████	████████

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
C1				
C2				
D1				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

A.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 45.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1 (maksymalny)				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1 (minimalny)				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

Tabela 46.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów z uwzględnieniem RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

A.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka

A.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Tabela 47.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
B1 (minimalny)				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1 (maksymalny)				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

Tabela 48.
Wydatki płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
J2				

A.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 49.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1 (minimalny)				
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1 (maksymalny)				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

Tabela 50.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości, scenariusz nowy

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
Podstawowy				
A1				
A2				
A3				
B1				

Wariant analizy	Wydatki na Kisqali®		Wydatki całkowite	
	2020	2021	2020	2021
B2				
B3				
C1				
C2				
D1				
E1				
F1				
G1				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				

A.3. Podsumowanie

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny i maksymalny dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie. Przy uwzględnieniu umowy podziału ryzyka w wariacie minimalnym (wariant D1) założono, że w populacji docelowej są stosowane jedynie leki refundowane. W wariacie maksymalnym (wariant B1) przyjęto minimalne wartości wskazane przez ekspertów w odpowiedzi na pytania dotyczące parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej. Wariant B1 okazał się być wariantem minimalnym przy braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka. Przy braku RSS w wariacie maksymalnym (wariant F1) założono, że w sytuacji objęcia refundacją produktu Kisqali® pacjentki z populacji docelowej będą stosować tylko inhibitory CDK4/6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks B. Populacja docelowa

B.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN),
- mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (MPZ),
- badanie ankietowe,
- badania epidemiologiczne.

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

Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii

Z raportu „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski” z 2015 roku (MPZ 2015) zaczerpnięto: dane o liczbie pacjentów zdiagnozowanych z rakiem piersi (kody ICD-10: C50, D05) w 2012 roku oraz prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2016 i 2029 roku. Z raportu MPZ z 2018 roku (MPZ 2018) zaczerpnięto liczbę zachorowań na raka piersi w 2016 roku oraz prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2022 [10, 11].

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z KRN dotyczących zapadalności na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 1999-2016 określono liczbę pacjentek, u których zdiagnozowano nowotwór piersi w latach 2017-2021 [12].

Badania epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej przeszukano bazę PubMed [35] (w tym MEDLINE) oraz Główną Bibliotekę Lekarską (GBL) [36]. Zaimplementowane strategie oraz otrzymane wyniki zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 51, Tabela 52). Wyszukiwania przeprowadzono 5 września 2019 roku.

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((“stage I” OR “stage II” OR “stage III” OR “stages I-III”) AND “breast cancer”) OR (“primary breast cancer” OR “early breast cancer” OR “local breast cancer” OR “regional breast cancer”)	18 971
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR “cross sectional” OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database”	4 758 353

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	time OR spread OR develop* OR developed OR development OR progres* OR progression OR Progressed OR "free survival" OR recurrence OR recurred"	9 010 222
#4	metastatic OR metastasis OR metastas* OR "stage IV" OR secondary OR advanced	1 747 353
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Publication Date from 2012/01/01	1 320
Data przeszukania: 5 września 2019 r.		

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – GBL

Zapytanie / słowo klucz	Odznaczonych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
NOWOTWORY SUTKA – DIAGNOSTYKA	979	3
NOWOTWORY SUTKA – EPIDEMIOLOGIA	196	23
NOWOTWORY SUTKA – FARMAKOTERAPIA	729	1
NOWOTWORY SUTKA – LECZENIE	892	11
NOWOTWORY SUTKA – KLASYFIKACJA	58	3
Niepowtarzające się tytuły	2 216	37
Data przeszukania: 5 września 2019 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono dwie polskie publikacje: Didkowska 2013 [32] oraz Nowikiewicz 2015 [14]. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu, w wyniku którego odnaleziono trzy publikacje: Więckowska 2015 [13], Faupel-Bodger 2010 [33] oraz Faupel-Bodger 2014 [34], które następnie włączono do analizy.

Badania ankietowe

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów określono odsetek pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2- w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym, odsetek pacjentek z brakiem przeciwskażeń do leczenia inhibitorami CDK4/6 [15]. Na podstawie drugiego badania ankietowego opracowanego wśród 3 ekspertów określono odsetki pacjentek, u których stosowana jest hormonoterapia w I i II linii leczenia zaawansowanego raka piersi oraz udziały poszczególnych schematów HTH [3].

B.2. Analiza danych

B.2.1. Zapadalność na raka piersi

Głównym źródłem danych na temat zapadalności na nowotwór złośliwy sutka (ICD-10: C50) w Polsce jest baza KRN [12]. Raportowane dane obejmują lata 1999-2016.

Liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi (ICD-10: C50, D05 rak piersi przedinwazyjny) została zaprezentowana również w ramach raportu Ministerstwa Zdrowia: „Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski”. W raporcie z 2015 roku dane KRN z 2012 roku uzupełniono o informacje sprawozdawcze NFZ [11]. Przeprowadzona analiza wykazała, że około 2,9 tys. pacjentów z rakiem piersi rocznie nie było rejestrowanych w KRN. Kompilacja danych z wyżej wymienionych źródeł opierała się na następujących zasadach:

- z bazy KRN wyłączono pacjentów, którzy mimo pierwszego wpisu w danym roku zostali na podstawie udzielonych im świadczeń zakwalifikowani jako pacjenci zdiagnozowani w latach wcześniejszych,
- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, którzy byli przypisani tam do innego nowotworu niż w bazie KRN (zasada nadrzędności bazy KRN nad bazą NFZ),
- z bazy NFZ wyłączono pacjentów, których ścieżka leczenia nie była adekwatna dla leczenia nowo zdiagnozowanego pacjenta; dane o ścieżce leczenia zastosowanej w okresie pierwszych 365 dni od daty pojawienia się w systemie obejmowały informacje o wykonanych procedurach według kodów ICD-9, wykonanych świadczeniach chemioterapii i radioterapii oraz informacje o zgonie pacjenta,
- określono stadium zaawansowania nowotworu u pacjentów, dla których nie było ono sprawozdane w bazie KRN [11].

W raporcie MPZ 2015 przedstawiono liczbę nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w 2012 roku (19 472 osoby), prognozę liczby zachorowań na raka piersi w 2016 roku (20 343 osoby) oraz prognozowaną zmianę liczby nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi w roku 2029 w stosunku do 2016 roku. Uzyskana na podstawie tych danych prognozowana liczba zachorowań na raka piersi w roku 2029 wynosi 22 929 pacjentów [11].

W kolejnej edycji raportu, z roku 2018, przedstawiona została zapadalność rejestrowana w roku 2016, tzn. liczba nowych pacjentów z danym rozpoznaniem pojawiających się w systemie NFZ po raz pierwszy w tym roku. Zapadalność została obliczona dla roku 2016 na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017, aby możliwa była analiza historii pacjenta co najmniej pięć lat wstecz i rok wprzód (na wypadek jednostek chorobowych, których wykrycie w systemie NFZ wymaga więcej niż jednego wystąpienia pacjenta w systemie). Pacjent pojawiający się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym okresie (także w trakcie diagnostyką w kierunku danej choroby [10]) był uznany za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016.

Wg MPZ 2018 zapadalność rejestrowana na raka piersi wyniosła w 2016 roku około 24 140 osób, a prognoza zapadalności rejestrowanej na 2022 rok - 25 330 osób [10].

W raporcie MPZ 2018 dokonano także porównania zapadalności rejestrowanej (oszacowanej wg reguł przedstawionych powyżej) z zapadalnością obliczoną dla 2016 roku na podstawie daty diagnozy z bazy KRN. Uzyskano następujące wartości:

- liczba unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r. – 19 730 osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rakiem piersi – 24 140 osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r., ale nie pojawili się wśród przypadków nowych zachorowań w NFZ w 2016 r. – 2 760 osób,
- udział pacjentów z rakiem piersi, którzy w latach 2010-2015 po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ, a zgodnie z bazą KRN zachorowali na raka piersi w 2016 r. – 46,5%,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rakiem piersi, a nie było ich wśród przypadków nowych zachorowań w KRN w 2016 r. – 7 170 osób,
- liczba unikalnych pacjentów, którzy pojawili się w KRN i NFZ po raz pierwszy z rozpoznaniem raka piersi w 2016 r. – 16 960 osób [10].

Zaprezentowane zestawienie wskazuje na znaczne niedoszacowanie bazy KRN w zakresie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi w roku 2016, co może oznaczać, że podobna sytuacja miała miejsce w pozostałych latach objętych raportowaniem.

W analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono zarówno w oparciu o dane KRN, jak i MPZ. Z powodu braku danych w MPZ dla lat wcześniejszych niż rok 2012, wynikającego z ograniczeń bazy NFZ, liczby nowych zachorowań na raka piersi w latach 1999–2011 przyjęto na podstawie danych opublikowanych przez KRN. Ze względu na prawdopodobne niedoszacowanie danych KRN w rozważanym zakresie, do uwzględnionych danych z lat 1999-2011 zastosowano współczynnik korygujący, będący ilorazem zapadalności na raka piersi w 2012 roku raportowanej w MPZ 2015 i wartości podanej dla tego roku w KRN (wynoszącym około 1,15).

Tabela 53.

Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 1999–2011 (dane KRN i MPZ 2015)

Rok	Liczba zachorowań		Rok	Liczba zachorowań	
	Przed korektą	Po korekcie		Przed korektą	Po korekcie
1999	10 903	12 488	2006	13 322	15 259
2000	11 853	13 577	2007	14 484	16 590
2001	12 118	13 880	2008	14 576	16 696
2002	12 132	13 896	2009	15 752	18 043
2003	11 733	13 439	2010	15 784	18 079
2004	12 049	13 801	2011	16 534	18 938
2005	13 385	15 331			

Wartości dla kolejnych lat 2012-2021 określono na podstawie danych z raportu MPZ 2015. Liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce w latach 2012 i 2016 zaczerpnięto bezpośrednio z przytoczonego raportu. Liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce w latach 2013–2015 oraz 2017–2021 oszacowano, przyjmując dla nich trend liniowy (odpowiednio w oparciu o dane podane dla 2012 i 2016 roku oraz 2016 i 2029 roku).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyższe dane o zapadalności na raka piersi określone na bazie skompilowanych danych z MPZ 2015 i MPZ 2018 (wariant A1). Liczbę nowych zachorowań na raka piersi w 2012 roku w tym wariantcie przyjęto na podstawie MPZ 2015. Z raportu MPZ 2018 zaczerpnięto dane o zapadalności rejestrowanej w 2016 roku oraz prognozę tej wartości na 2022 rok. Na podstawie dostępnych danych oszacowano liczbę zachorowań na raka piersi w Polsce w latach 2013–2015 oraz 2017–2021, przyjmując dla nich trend liniowy (odpowiednio w oparciu o dane podane dla 2012 i 2016 roku oraz 2016 i 2022 roku).

W tabeli poniżej zamieszczono oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 2012–2021 uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 54.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem piersi w latach 2012-2021 w oparciu o dane MPZ

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	19 472	19 690	19 908	20 125	20 343	20 542	20 741	20 940	21 139	21 338
Wariant A1	19 472	20 638	21 804	22 970	24 136	24 335	24 534	24 733	24 932	25 131

Wartości zapisane kursywą zostały wyznaczone na podstawie obliczeń własnych

W ramach analizy wrażliwości rozważono również wariant, w którym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na niższym poziomie, wyłącznie na podstawie danych KRN (wariant A2). Do danych z lat 1999-2016 dopasowano trend liniowy, a następnie dokonano prognozy na lata 2017-2021 (Tabela 55, Tabela 56).

Tabela 55.
Liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 1999–2016 – wariant A2

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
1999	10 903	2011	16 534
2000	11 853	2012	17 000
2001	12 118	2013	17 142
2002	12 132	2014	17 379
2003	11 733	2015	18 106
2004	12 049	2016	18 615
2005	13 385	2017	18 982
2006	13 322	2018	19 443
2007	14 484	2019	19 904

Rok	Liczba zachorowań	Rok	Liczba zachorowań
2008	14 576	2020	20 365
2009	15 752	2021	20 825
2010	15 784		

Kursywą napisano wartości prognozowane

Tabela 56.
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka sutka (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2017-2021

Rok	2017	2018	2019	2020	2021
Wariant podstawowy	20 542	20 741	20 940	21 139	21 338
Wariant A1	24 335	24 534	24 733	24 932	25 131
Wariant A2	18 982	19 443	19 904	20 365	20 825

B.2.2. Odsetek pacjentek w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy

Populację docelową analizy stanowią pacjentki z uogólnionym rakiem piersi lub miejscowo zaawansowanym, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania. Rozkład stopni zaawansowania raka piersi w momencie rozpoznania wśród polskich pacjentek został przedstawiony w publikacji Didkowska 2013 [32]. Poszczególne stadia zaawansowania choroby określono jako: „*in situ*”, „miejscowe”, „regionalne” oraz „przerzuty odległe”. Prezentowane w publikacji dane pochodzą z bazy KRN i obejmują lata 2000-2010. Przyjęto, że odsetek pacjentek w stadium uogólnionym odpowiada odsetkom pacjentek w stadium określonym jako „przerzuty odległe”, natomiast odsetek pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym reprezentowany jest przez odsetek pacjentek w stadium określonym jako „regionalne”. Dane z publikacji Didkowska 2013 w tym zakresie zamieszczono poniżej.

Tabela 57.
Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w latach 2000–2010 – Didkowska 2013

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

Liczba pacjentów z rakiem piersi w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby została przedstawiona również w publikacji Więckowska 2015 [13]. Opracowanie to miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych oraz jak najbardziej precyzyjne określenie zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym nowotwór piersi. Dane KRN z 2012 roku uzupełniono o dane NFZ (zgodnie z metodyką MPZ). W wyniku przeprowadzonej analizy odsetek

pacjentek zdiagnozowanych w 2012 roku z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym oszacowano odpowiednio na 29% i 14%.

Tabela 58.

Odsetki pacjentek z rakiem piersi w miejscowo zaawansowanym i uogólnionym stadium zaawansowania w momencie diagnozy w 2012 roku – Więckowska 2015 (N=19 595)

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentów	Odsetek
Stadium III (miejscowo zaawansowane)	5 697	29%
Stadium IV (uogólnione)	2 783	14%

W związku z przyjętą metodyką oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych przypadków raka piersi w Polsce w kolejnych latach w obliczenia wykorzystano zarówno dane KRN (Didkowska 2013), jak i MPZ (Więckowska 2015). Dane z publikacji Didkowska 2013 wykorzystano w odniesieniu do lat 1999-2011. Dla 1999 roku przyjęto dane o udziałach poszczególnych stopni zaawansowania choroby określone dla roku 2000, natomiast dla 2011 roku - dane dla roku 2010. Dla pozostałych lat (2012-2021) przyjęto wartości z publikacji Więckowska 2015 (dane dla 2012 roku).

Tabela 59.

Dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium uogólnionym lub miejscowo zaawansowanym w momencie diagnozy

Lata analizy	Wariant podstawowy	
	Dane	Źródło
Lata 1999-2011	Dane w Tabela 57	Didkowska 2013 [32]
Lata 2012-2021	29%, 14%	Więckowska 2015 [13]

B.2.3. Odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania

W pracy Więckowska 2015 [13] przedstawiono także z podziałem na stopnie zaawansowania nowotworu informacje o liczbie pacjentów leczonych chirurgicznie, otrzymujących chemioterapię lub radioterapię. W oparciu o przedstawione dane wyznaczono odsetek pacjentek z rakiem piersi w stadium miejscowo zaawansowanym, u których leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) nie jest możliwe do zastosowania, na poziomie 9% (jako udział pacjentów będących w tym stadium zaawansowania choroby, którzy nie są leczeni z zastosowaniem leczenia miejscowego). Przyjęto, że wartość przytoczonego odsetka jest stała w kolejnych latach 1999-2021. W wariantcie A3 analizy wykorzystano dane z badania ankietowego, w którym eksperci wskazali, że średnio ■■■■ pacjentek w stadium miejscowo zaawansowanym nie będzie leczonych miejscowo [15].

Przytoczone wartości zastosowane odpowiednio do liczby pacjentów w stadium miejscowo zaawansowanym zdiagnozowanych w danym roku, a następnie zsumowaniu z liczbą pacjentów w

stadium uogólnionym zdiagnozowanych w tym roku, daje liczbę pacjentów w stadium *zaawansowanym* raka piersi w tym roku.

Tabela 60.

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

Wariant analizy	Odsetek	Źródło
Wariant podstawowy	9%	Więckowska 2015 [13]
Wariant A3	■	Badanie ankietowe [15]

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

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

W publikacji Nowikiewicz 2015 [14] opisano wyniki badania obejmującego nowo zdiagnozowane pacjentki, które rozpoczęły leczenie w Centrum Onkologicznym w Bydgoszczy w 2006 roku. Celem badania było obliczenie 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i 5-letniego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby. Wyniki badania przedstawiono w formie krzywych Kaplana-Meiera, z rozróżnieniem na stadia *zaawansowania* choroby (I-IV). Krzywe PFS i OS szczytano na potrzeby niniejszej analizy za pomocą programu *CurveSnap* [37]. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów z progresją do *zaawansowanego* raka piersi z niższych stadiów choroby krzywe dla stadiów I-III odpowiednio uśredniono z wagami odpowiadającymi liczbom pacjentek przypisanych do tych stadiów w badaniu z uwzględnieniem odsetka pacjentek w stadium III (miejscowo *zaawansowanym*), u których nie można zastosować leczenia miejscowego (odpowiednio 9% i ■ w analizie podstawowej i analizie wrażliwości – wariant A3, patrz rozdz. B.2.3). W kolejnym kroku do tak uśrednionych krzywych PFS i OS metodą regresji liniowej dopasowano krzywe Weibulla.

W poniższej tabeli (Tabela 61) przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia progresji do stadium *zaawansowanego* raka piersi z niższych stadiów uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości (wariant A2).

Tabela 61.

Prawdopodobieństwo progresji do stadium *zaawansowanego* raka piersi z niższych stadiów – wartości uwzględnione w analizie

Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do <i>zaawansowanego</i> raka piersi		Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do <i>zaawansowanego</i> raka piersi	
	Wariant podstawowy	Wariant A3		Wariant podstawowy	Wariant A3
1	■	■	13	■	■
2	■	■	14	■	■

Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi		Czas od diagnozy [lata]	Prawdopodobieństwo nieskumulowane progresji do zaawansowanego raka piersi	
	Wariant podstawowy	Wariant A3		Wariant podstawowy	Wariant A3
3	■	■	15	■	■
4	■	■	16	■	■
5	■	■	17	■	■
6	■	■	18	■	■
7	■	■	19	■	■
8	■	■	20	■	■
9	■	■	21	■	■
10	■	■	22	■	■
11	■	■	23	■	■
12	■	■			

B.2.5. Odsetek pacjentek HR+ HER2- w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym

W celu określenia odsetka pacjentek HR+ HER2- w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi skorzystano z wyników badania ankietowego oraz danych z badań obserwacyjnych.

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

- Jaki odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki po menopauzie?
- Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych (ER+) lub progesteronowych (PR+) [zwanym dalej HR+]?
- Jaki odsetek pacjentek po menopauzie z rakiem piersi HR+ zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki z udokumentowanym brakiem nadekspresji receptora HER2 (HER2-) w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brakiem amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH))?
- Jaki odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki w wieku przed lub okołomenopauzalnym?
- Jaki odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią pacjentki z udokumentowaną obecnością receptorów estrogenowych (ER+) lub progesteronowych (PR+) [zwanym dalej HR+]?

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

Tabela 62.

Odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym oraz po menopauzie z HR+ i HER2- - wyniki badania ankietowego

Pytanie	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Populacja pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym			
Odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w wieku przed lub okołomenopauzalnym	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed lub okołomenopauzalnym HR+	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed lub okołomenopauzalnym HR+ HER2-	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed lub okołomenopauzalnym HR+ HER2-	■	■	■
Populacja pacjentek w wieku pomenopauzalnym			
Odsetek pacjentek z rakiem piersi zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w wieku pomenopauzalnym	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym HR+	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym HR+ HER2-	■	■	■
Odsetek pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku pomenopauzalnym HR+ HER2-	■	■	■

a) Wartości znormalizowano tak, aby suma odsetka pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym wynosiła 100%

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono badania Faupel-Bodger 2010 [33] oraz Faupel-Bodger 2014 [34], w których raportowano dane dotyczące częstości występowania ER+ lub PR+, HER2- wśród polskich pacjentek. W obu badaniach Faupel-Bodger opisano wyniki badania próbek surowicy pobranych od chorych na raka piersi zdiagnozowanych w Polsce w latach 2000–2003. Z badania zostały wykluczone pacjentki, które otrzymały leczenie z powodu raka piersi przed momentem pobrania próbki. W pracy nie podano stadium zaawansowania choroby u pacjentek, których próbki surowicy objęte były badaniem. Średni wiek pacjentek, w którym weszły w okres menopauzy to 49,7 lat.

Tabela 63.

Odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym oraz po menopauzie z HR+ i HER2- – badania obserwacyjne

Parametr	Faupel-Bodger 2010	Faupel-Bodger 2014	Średnia
Populacja pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym			

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

W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentek w wieku przed lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym z HR+ i HER2- wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi jest równy iloczynowi średnich wartości podanych w odpowiedzi na przytoczone wyżej pytania, odpowiednio w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz pomenopauzalnym.

W analizie wrażliwości rozważono warianty, w których rozważany parametr określono jako iloczyn odpowiednio minimalnych (wariant B1) lub maksymalnych (wariant B2) wartości podanych w odpowiedzi na przytoczone pytania. W analizie wrażliwości rozważono również wariant, w którym odsetek pacjentek z HR+ i HER2- wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w wieku przed- lub okołomenopauzalnym oraz po menopauzie przyjęto na podstawie średnich wartości z badań Faupel-Bodger (wariant B3).

B.2.6. Odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6

Odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów CDK4/6 określono na podstawie wyników badania ankietowego. Uzyskano odpowiedzi na następujące pytania:

- Proszę podać, jaki odsetek pacjentek **w wieku przed- lub okołomenopauzalnym** z rakiem piersi HR+, HER2- zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią **pacjentki z przeciwwskazaniami do zastosowania inhibitorów CDK4/6**, takimi jak: przerzuty do OUN, współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym, ciężka choroba lub dysfunkcja mięśnia sercowego, choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków, stopień sprawności WHO 2-4, wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (dla uproszczenia zapisu nazywaną populacją docelową w wieku przed- lub okołomenopauzalnym).
- Proszę podać, jaki odsetek pacjentek **po menopauzie** z rakiem piersi HR+, HER2-zdiagnozowanych w stadium zaawansowanym w ostatnim roku stanowią **pacjentki z przeciwwskazaniami do**

zastosowania inhibitorów CDK4/6, takimi jak: przerzuty do OUN, współwystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niezyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym, ciężka choroba lub dysfunkcja mięśnia sercowego, choroba przewodu pokarmowego upośledzająca wchłanianie leków, stopień sprawności WHO 2-4, wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6 (dla uproszczenia zapisu nazywaną populacją docelową po menopauzie).

Odsetki pacjentek, u których występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów CDK4/6 oszacowano na około [REDACTED] (średnia z wszystkich uzyskanych odpowiedzi odpowiednio w populacji pacjentek w wieku przed- lub okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym). W związku z tym odsetki pacjentek, u których można zastosować inhibitory CDK4/6 wyniosły [REDACTED].

W analizie wrażliwości rozważono wariant B1 i wariant B2 liczebności populacji docelowej, w których uwzględniono odpowiednio maksymalne i minimalne wartości tego parametru podane w ramach badania ankietowego. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.
Odsetek pacjentek z brakiem przeciwwskazań do zastosowania RBC - wartości uwzględnione w analizie

Populacja	Wariant podstawowy	Wariant B1	Wariant B2
Pacjentki w wieku przed- lub okołomenopauzalnym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjentki w wieku pomenopauzalnym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

B.2.7. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek zdiagnozowanych w roku 2019 i w latach wcześniejszych

W analizie uwzględniono również pacjentki z *zaawansowanym* rakiem piersi, które zostały zdiagnozowane w roku 2019 i w latach wcześniejszych, które nie mają przeciwwskazań do terapii CDK4/6 w 2020 roku. Wykorzystano w tym celu dane z publikacji Nowikiewicz 2015 [14]. W opisanej już wcześniej publikacji przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego pacjentek z rakiem piersi z rozróżnieniem na stadia zaawansowania choroby (I-IV). Na potrzeby analizy krzywą OS dla pacjentek będących w IV stadium w momencie diagnozy sczytano za pomocą programu *CurveSnap* [37]. Ze względu na fakt, iż przedstawiona w badaniu krzywa jest kompletna (mediana czasu obserwacji wynosiła 79 miesięcy, a w momencie zakończenia obserwacji odsetek pacjentek w IV stadium choroby pozostających przy życiu wynosił 0%) w analizie uwzględniono dane wprost z badania.

W poniższej tabeli (Tabela 61) przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi uwzględnione w analizie.

Tabela 65.
Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi – wartości uwzględnione w analizie

Czas od diagnozy [lata]	Nieskumulowane prawdopodobieństwo przeżycia
1	██████
2	██████
3	██████
4	██████
5	██████
6	██████
7	██████