



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38

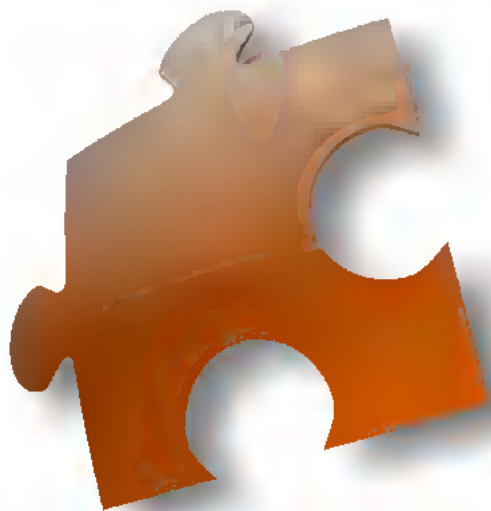


**Instytut
Arcana**



**Bewacyzumab (Avastin®)
w skojarzeniu z chemioterapią
według schematu FOLFIRI
w I linii leczenia raka jelita grubego
(raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia**





Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI BEWACYZUMABU (AVASTIN®)	12
4.1. Cel analizy	12
4.2. Metodyka i założenia	12
4.2.1. Populacja	13
4.2.2. Perspektywa	13
4.2.3. Horyzont czasowy	13
4.2.4. Źródła danych	14
4.2.5. Porównywane scenariusze.....	14
4.2.6. Forma przedstawienia wyników.....	17
4.2.7. Dyskontowanie	17
4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
4.2.9. Współczynnik <i>compliance</i>	18
4.3. Oszacowanie populacji	18
4.3.1. Populacja docelowa	20
4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	25
4.4. Udziały w rynku	26
4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	26
4.4.2. Scenariusz „nowy”	28
4.5. Koszty	30
4.5.1. Koszty bewacyzumabu.....	31
4.5.2. Koszty schematów chemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC.....	33
4.5.3. Koszt związany z podaniem chemioterapii.....	38
4.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.....	39
4.5.5. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	42
4.5.6. Zestawienie kosztów	48
4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka	49
4.7. Zużycie zasobów	49
4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet	50
4.8.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	51
4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.....	53
4.8.3. Analiza wrażliwości	55
4.8.3.1. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	56
4.8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	58
4.9. Analiza racjonalizacyjna	60

4.10. Konsekwencje dla płatnika w przypadku wprowadzenia programu lekowego w I linii	61
4.11. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	64
4.12. Aspekty społeczne i etyczne	65
4.13. Wyniki i wnioski końcowe	66
4.13.1. Wyniki analizy wpływu na budżet	67
4.13.2. Wniosek końcowy	69
5. ZAŁĄCZNIKI	70
5.1. Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji oraz udziałów w rynku [21]	70
5.2. Populacja zgodna z charakterystyką produktu leczniczego Avastin®	71
5.3. Powierzchnia ciała	75
5.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie	76
6. SPIS TABEL	85
7. SPIS WYKRESÓW	88
8. SPIS RYSUNKÓW	89
9. PIŚMIENNICTWO	90

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w aktualizację raportu HTA w 2014 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	konsultant	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA w 2013 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	analityk	▪ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	konsultant	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	ekspert	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDACTED]	ekspert medyczny	▪ Konsultacje merytoryczne

Raport powstał przy współpracy z następującymi ośrodkami leczniczymi, w których zostało przeprowadzone badanie ankietowe [21]:

Imię i nazwisko ankietera	Ośrodek badawczy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zakończenie analizy: 5 września 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: <mailto:kontakt@inar.pl>

2. INDEKS SKRÓTÓW

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	bewacyzumab
B+FOLFIRI	schemat chemioterapii bewacyzumab + fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
B+ FOLFOX-4	schemat chemioterapii bewacyzumab + fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
FOLFIRI	schemat chemioterapii fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
FOLFOX-4	schemat chemioterapii fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
FOLFOX-6	schemat chemioterapii fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
FOLFOXIRI	schemat chemioterapii fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
IFL	schemat chemioterapii fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
LF4	schemat chemioterapii z udziałem fluorouracylu + folinianu wapnia
LVFU2	schemat chemioterapii z udziałem fluorouracylu + folinianu wapnia
mCRC	rak jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (ang. <i>metastatic Colorectal Cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
op.	opakowanie
PUO	Polska Unia Onkologii
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>), nazywany także instrumentem RS
r. ż.	rok życia
XELOX	schemat chemioterapii kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	schemat chemioterapii kapecytabina + irynotekan

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy)

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową we wnioskowanym wskazaniu stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia – zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji bewacyzumabu (produktu leczniczego Avastin®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2015-2017), w którym bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia

(mCRC, ang. *metastatic Colorectal Cancer*), z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*).

Oszacowanie populacji docelowej wykonano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce, a także korzystając z publikacji opisujących wyniki badań klinicznych.

W obliczeniach uwzględniono zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka (RSS), polegający na [REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo przedstawiono, jaki wpływ dla płatnika publicznego (NFZ) będzie miała refundacja bewacyzumabu w ramach proponowanego programu lekowego w I linii leczenia, na obecny program lekowy dla II linii leczenia mCRC.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Należy podkreślić, iż w przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów, u których będzie mógł być zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii (zgodnie z aktualnym programem dla mCRC pacjenci kwalifikujący się do programu nie mogą być leczeni bewacyzumabem w I linii). Zmniejszenie populacji w programie lekowym dla II linii przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego dla obecnego programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" rządu [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS w latach 2015-2017 (rozdział 4.10).

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC uwzględniając jednocześnie wpływ wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w I linii leczenia na obecny program leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wprowadzenie refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC, bez uwzględnienia oszczędności

uzyskanych w ramach programu lekowego II linii leczenia, wiązałyby się ze zwiększeniem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia o [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC uwzględniając jednocześnie wpływ wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w I linii leczenia na obecny program leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC, bez uwzględnienia oszczędności uzyskanych w ramach programu lekowego II linii leczenia, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

Bewacyzumab (antagonista VEGF), jest jednym z leków ukierunkowanych molekularnie, dzięki którym osiągnięto poprawę wyników leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem jelita grubego. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla pacjentów, może, poprzez poprawę jakości życia, zmniejszyć konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji zwiększyć ich

produktywność. Będzie także wpływać pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin® jako leczenia I linii w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi od [redacted] w pierwszym roku refundacji, do [redacted] w trzecim roku refundacji przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka oraz [redacted] w 2015 roku i [redacted]

w 2017 braku uwzględnienia RSS. Należy mieć na uwadze, że wielkość wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Avastin® jako leczenia I linii wynika ze

zmniejszenia populacji kwalifikującej się do leczenia II linii w ramach obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)“.

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI BEWACYZUMABU (AVASTIN®)

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC, ang. *metastatic Colorectal Cancer*), u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne refundacji produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Avastin®, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy; ICD-10 C18-C20), z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI, w ramach programu lekowego (lata 2015-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel* (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsx*).

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [17] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTM). Metodykę wyznaczania grup limitowych oraz kategorii odpłatności i dopłat pacjenta przeprowadzono zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20] (nazywaną dalej Ustawą o refundacji).

4.2.1. Populacja

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia – zgodnie z wnioskowanym programem lekowym [15].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 4.3.

4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji bewacyzumabu (leku Avastin®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programów lekowych (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [17] oraz Wytocznymi AOTM [1].

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji bewacyzumabu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego, przeprowadzono dla lat 2015-2017. Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Avastin® w ramach programu lekowego.

4.2.4. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oraz aktualne udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia oszacowano na podstawie badania ankietowego [21] przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z rakiem jelita grubego (wyniki badania ankietowego uwzględnione w niniejszej analizie zamieszczono w załączniku 5.1, Tabela 47), a także na podstawie rezultatów dostępnych badań klinicznych [46] i artykułów przeglądowych [47].

Prognozowaną wielkość udziałów po wprowadzeniu programu z zastosowaniem bewacyzumabu w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego oszacowano w scenariuszu podstawowym analizy na podstawie wyników badania ankietowego [21] (Tabela 47) oraz zgodnie z wnioskowanym programem lekowym [15].

Dane, które posłużyły do wyznaczenia kosztów zostały zaczerpnięte z najlepszych dostępnych źródeł (taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35] i Informator o umowach zawierający dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [7], taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia [14]).

Oszacowania cen uwzględnionych leków obecnie refundowanych w ramach substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w rozważanym horyzoncie czasowym przeprowadzono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [20].

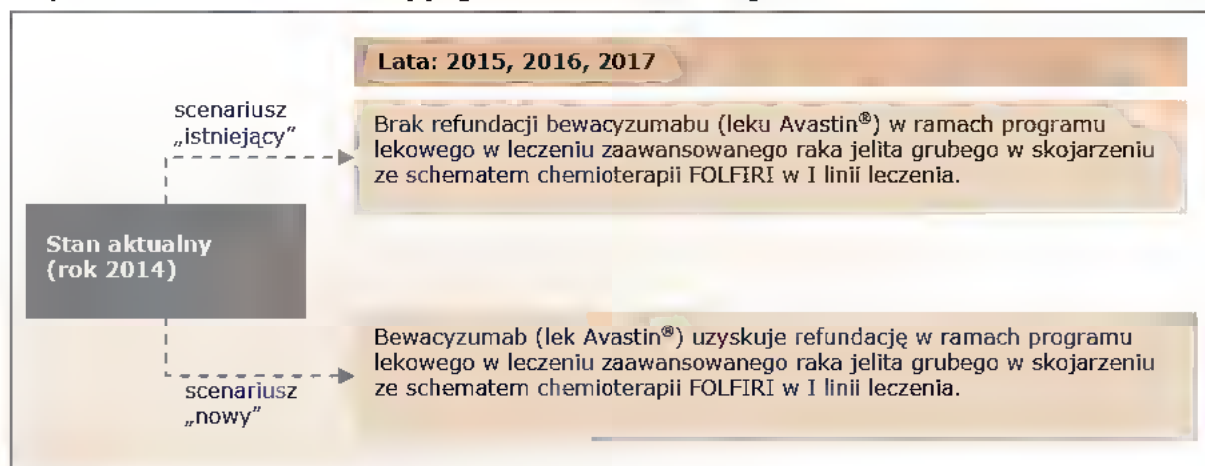
4.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji bewacyzumabu (produktu leczniczego Avastin®) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem okrężnicy lub odbytnicy w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2015-2017), w którym bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem okrężnicy lub odbytnicy uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz „istniejący”: Leczenie raka jelita grubego zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby. Podstawową terapią w niezaawansowanych stopniach choroby jest leczenie chirurgiczne. W przypadku nowotworu jelita grubego z przerzutami stosuje się również radioterapię oraz chemioterapię [16, 18].

Zgodnie z „Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” Polskiej Unii Onkologii (PUO), obecnie u chorych, w dobrym stanie sprawności ogólnej, preferowane jest zastosowanie w I linii terapii schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. schemat FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. schemat FOLFOX-4 lub CAPOX). Ze względu na złą tolerancję leczenia, skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, nie jest polecane. Wybór konkretnego schematu chemioterapii zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego [23]. Wpływ wielolekowej chemioterapii zastosowanej w I linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w I linii, a z oksaliplatyną w II linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w II linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem [23].

Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracyłem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną [23].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Avastin® [3], bewacyzumab wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie. Zgodnie z zaleceniami PUO, opinią eksperta, oraz wynikami badania ankietowego [21] obecnie w Polsce w leczeniu I linii raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych najczęściej stosuje się schematy: FOLFIRI (fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan), FOLFOX-4 (fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna), XELOX

(kapecytabina + oksaliplatyna), kapecytabinę w monoterapii, oraz XELIRI (kapecytabina + irynotekan) [73, 15, 23].

Tabela 1
Refundowane leki stosowane u chorych z mCRC w ramach I linii leczenia

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)
Irynotekan**	1025.0 Irinotecanum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy zgodnie z załącznikiem C.35. do Obwieszczenia MZ [14]
Kwas folinowy* ^{&}	1093.0 pochodne i sole kwasu folinowego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji zgodnie z załącznikiem C.0.02. do Obwieszczenia MZ [14] m. in. jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej
Fluorouracyl* ^{&}	1018.0 Fluorouracilum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy zgodnie z załącznikiem C.26. do Obwieszczenia MZ [14]
Kapecytabina* [^]	1006.0 Capecitabinum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy zgodnie z załącznikiem C.5. do Obwieszczenia MZ [14]
Oksaliplatyna* ^{&}	1031.0, Oxaliplatinum	Nowotwory złośliwe, a w szczególności: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy zgodnie z załącznikiem C.46. do Obwieszczenia MZ [14]

*schemat FOLFIRI; ^schemat XELOX; [&]schemat FOLFOX; **schemat XELIRI

Obecnie bewacyzumab finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach dwóch programów zdrowotnych (lekowych) „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) (grupa limitowa 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab [73]). Bewacyzumab stosowany w ramach I linii leczenia mCRC nie jest obecnie finansowany.

Scenariusz „nowy”: produkt leczniczy Avastin® dostępny w ramach programu lekowego od 2015 r. Realizowane w ramach programu lekowego świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje zastosowanie bewacyzumabu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI [15]. Ponieważ bewacyzumab jest obecnie finansowany w ramach dwóch programów lekowych, wprowadzenie refundacji w ramach „Leków dostępnych w ramach programu” nie będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.4, 4.5 oraz 4.7.

4.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano bezwzględny (wyrażony w wartościach monetarnych) oraz procentowy wpływ na roczne koszty płatnika publicznego (NFZ) wynikający z wprowadzenia bewacyzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia w ramach programu lekowego, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytycznymi AOTM przedstawiono (dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego) również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów w populacji docelowej leczonych w ramach rozważanych schematów chemioterapii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy (wielkość populacji, przejęcie udziałów w rynku) na uzyskane wyniki zbadano prezentując 2 dodatkowe warianty obliczeń (scenariusze skrajne minimalny i maksymalny). Założenia przyjęte w analizie wrażliwości opisano w rozdziałach 4.3.1 i 4.8.3.

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono również z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Opis instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zamieszczono w rozdziale 4.6.

4.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie substancja czynna bewacyzumab jest finansowana ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [73].

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 2
Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Cena zbytu netto [14]	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml [redacted] Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 400 mg/16 ml [redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [20]; **biorąc pod uwagę art. 15 ust.2 Ustawy o refundacji [20] bewacyzumab kwalifikuje się do grupy limitowej 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab

4.2.9. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza (program lekowy), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

4.3. Oszacowanie populacji

Rak jelita grubego (okrężnicy oraz odbytnicy) to nowotwór złośliwy rozwijający się w okrężnicy, wyrostku robaczkowym lub odbytnicy. W Europie jest najczęstszym typem nowotworów złośliwych, stanowiąc prawie 14% wszystkich zachorowań na nowotwory [12, 23].

Obserwuje się duże zróżnicowanie, jeśli chodzi o występowanie choroby na świecie. Polska należy do grupy państw gdzie zachorowalność na raka jelita grubego jest umiarkowana [12]. Rak jelita stanowi około 10% wszystkich zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w Polsce [8]. W roku 2011 w Polsce liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego wyniosła 15 926 przypadków. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, rak jelita grubego stanowił w 2010 trzecią przyczynę zgonów w Polsce. W 2011 roku liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) wyniosła 10 394 [9]. 5-letnie przeżycie chorych z CRC w Polsce jest średnio o kilkanaście punktów procentowych niższe w porównaniu z danymi z Krajów Europy Zachodniej [8].

Poniżej przedstawiono dane Centrum Onkologii w Warszawie [9] na temat liczby nowych zachorowań na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w Polsce u pacjentów powyżej 15 roku życia. Z powodu faktu, iż dane Centrum Onkologii zostały przedstawione w sposób uniemożliwiający precyzyjne określenie liczby zachorowań na raka jelita grubego osób w przedziale wiekowym 18-19 lat (grupa wiekowa 15-19 lat potraktowana łącznie), na potrzeby analizy uwzględniono tę grupę wiekową. To ograniczenie analizy nie spowoduje znaczących zmian, gdyż

liczba zachorowań na raka jelita grubego wśród osób poniżej 20 roku życia jest bardzo niewielka [9].

Tabela 3
Całkowita liczba dorosłych pacjentów rocznie diagnozowanych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)

Rok	ICD-10 C18 nowotwór złośliwy okrężnicy		ICD-10 C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo- odbytniczego		ICD-10 C20 nowotwór złośliwy odbytnicy		Łącznie C18-C20
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	
2005	3 818	4 072	302	370	2 092	3 043	13 697
2006	3 757	4 088	299	396	2 006	3 073	13 619
2007	3 891	4 278	363	465	2 098	3 149	14 244
2008	3 961	4 298	380	465	2 150	3 187	14 441
2009	4 205	4 612	399	466	2 148	3 173	15 003
2010	4 301	4 819	387	565	2 267	3 229	15 568
2011	4 381	4 811	477	549	2 247	3 461	15 926

W celu oszacowania populacji chorych na raka jelita grubego, w oparciu o zachorowalność w latach 2005-2011 roku oraz przy wykorzystaniu liniowej linii trendu ($y = 405,14x + 13\,022$; $R^2 = 0,9625$) oszacowano liczbę nowych zachorowań na raka jelita grubego w kolejnych latach (2012-2017).

Wykres 1
Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w latach 2005–2011 oraz linia trendu wykorzystana w prognozowaniu zapadalności w kolejnych latach

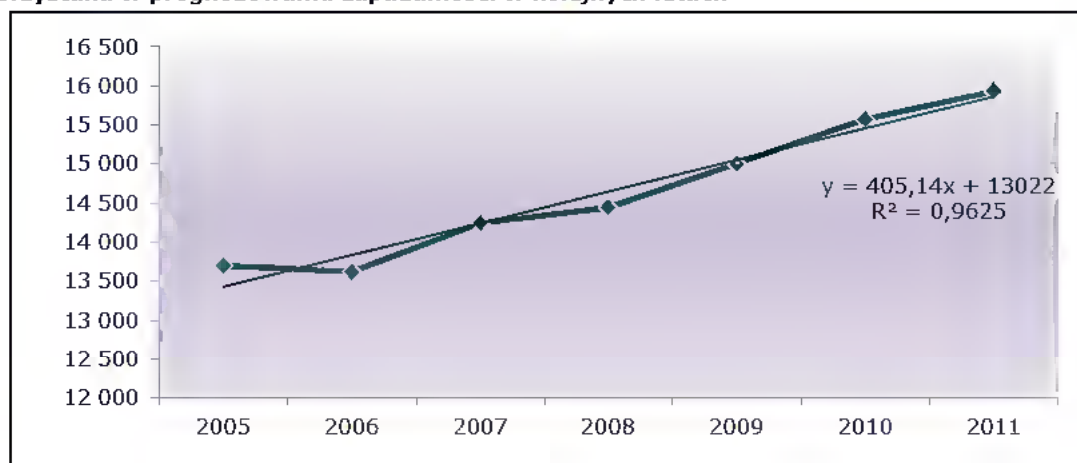


Tabela 4
Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce

Rok	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego (ICD-10 C18-C20)
2012	16 263
2013	16 668
2014	17 073
2015	17 479
2016	17 884
2017	18 289

4.3.1. Populacja docelowa

Produkt leczniczy Avastin® w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml zawierający bewacyzumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [3]) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie);
- rozsiałym rakiem piersi;
- nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa;
- zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki;
- nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.

W niniejszej analizie oszacowano, jaki wpływ na budżet NFZ będzie miała refundacja bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w ramach programu lekowego w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami).

Do programu lekowego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab, zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się chorzy spełniający m.in. następujące kryteria [15]:

- histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego;
- potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS;
- potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;
- potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda - WHO;
- wiek powyżej 18 roku życia,

- nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu.

Populację docelową pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w I linii oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczących liczby nowych zachorowań na raka jelita grubego [9] (ICD-10 C18-C20) (Tabela 4) oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce [21] (Tabela 47), a także na podstawie rezultatów badania klinicznego [46].

Zgodnie z wynikami badania ankietowego odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby wynosi [21] (wartość minimalna wskazana w badaniu to [21], dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także maksymalny odsetek chorych równy 58% na podstawie Stanowiska Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej [10]). Spośród tych pacjentów chorych kwalifikuje się do chemioterapii I linii [21] (wartość minimalna 65% [10], wartość maksymalna [21]).

Warunkiem kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego jest potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS [15]. Zgodnie z dostępnymi publikacjami odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których występuje mutacja genu KRAS zawiera się w przedziale od 20% do 50% (patrz tabela poniżej).

Tabela 5
Częstość występowania mutacji genu KRAS w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego

Publikacja	Sposób oszacowania	Odsetek pacjentów z mutacją KRAS
Amado 2008 [48]	Badanie kliniczne (427 pacjentów)	43%
	Dane z literatury medycznej	30% - 50%
Bartczak 2010 [49]	Artykuł przeglądowy	20% - 50%
Basu 2014 [46]	Badanie kliniczne (7 186 pacjentów)	44%
Heinemann 2009 [50]	Artykuł przeglądowy	40% (20–50%)
Krasinskas 2011 [51]	Artykuł przeglądowy	30% - 40%
Krawczyk 2014 [47]	Artykuł przeglądowy	20% - 50%
Kruszewski 2004 [52]	Badanie kliniczne (84 pacjentów)	32%
Pentherouidakis 2013 [53]	Badanie kliniczne (226 pacjentów)	32%
Stec 2012 [54]	Badanie kliniczne (273 pacjentów)	33%
Trzeciak 2000 [55]	Badanie kliniczne (55 pacjentów)	31%
	Dane z literatury medycznej	30% - 40%
Vaughn 2011 [56]	Badanie kliniczne (2 121 pacjentów)	42%
Wojtukiewicz 2010 [57]	Artykuł przeglądowy	30% - 40%

W analizie podstawowej przyjęto, że aktywująca mutacja genu KRAS występuje u 43,9% pacjentów, na podstawie posteru Basu 2014 [46], w którym zaprezentowano wyniki międzynarodowego retrospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego na grupie 7 186 pacjentów (autorzy podają, że jest to jedyne badanie przeprowadzone na tak dużej populacji). W publikacji Basu 2014 [46] oszacowano również częstość występowania mutacji NRAS. W ramach analizy wrażliwości, dla scenariuszy z minimalną i maksymalną wielkością populacji docelowej przyjęto odpowiednio najniższą i najwyższą wartość odsetka pacjentów z mutacją KRAS występującą w literaturze (20% oraz 50%).

Mutacje KRAS i NRAS wykluczają się wzajemnie, a badanie na obecność NRAS powinno być wykonywane w przypadku pacjentów bez obecności mutacji w genie KRAS (*wild-type* KRAS) (Er 2014 [58]). Według zidentyfikowanych badań klinicznych oraz artykułów przeglądowych, odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których występuje mutacja genu NRAS zawiera się w przedziale od 3% do 8% (patrz tabela poniżej).

Tabela 6
Częstość występowania mutacji genu NRAS w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego

Publikacja	Sposób oszacowania	Odsetek pacjentów z mutacją KRAS
Basu 2014 [46]	Badanie kliniczne (7 186 pacjentów)	4,3%
Er 2014 [58]	Artykuł przeglądowy	3% - 5%
Krawczyk 2014 [47]	Artykuł przeglądowy	5% - 8,3%
Pentheroudakis 2013 [53]	Badanie kliniczne (226 pacjentów)	3,1%
Vaughn 2011 [56]	Badanie kliniczne (2 121 pacjentów)	2,9%
Wojtukiewicz 2010 [57]	Artykuł przeglądowy	4%

W analizie podstawowej, na podstawie posteru Basu 2014 [46] (analogicznie jak dla oszacowania odsetka pacjentów z KRAS), przyjęto, że aktywująca mutacja genu NRAS występuje u 4,3% chorych. W ramach analizy wrażliwości, dla scenariuszy z minimalną i maksymalną wielkością populacji docelowej przyjęto odpowiednio najniższą i najwyższą wartość odsetka pacjentów z mutacją NRAS zidentyfikowaną w literaturze (2,9% oraz 8,3%).

Podsumowując, łączny odsetek pacjentów spełniający warunek kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego (potwierdzenie obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS) oszacowano jako sumę odsetka pacjentów z mutacją KRAS i odsetka pacjentów z mutacją NRAS (w ramach kalkulacji uwzględniono, że występowanie mutacji KRAS i NRAS wzajemnie się wyklucza).

Do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, takich jak [15]:

- czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
- niestabilne nadciśnienie tętnicze,

- niestabilna choroba niedokrwienna serca,
- naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
- obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego),
- wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (nie dotyczy profilaktycznego stosowania tych leków)
- niegojące się rany,
- zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Dodatkowo eksperci kliniczni rekomendują nieobejmowanie terapią bewacyzumabem pacjentów z nieusuniętym guzem pierwotnym oraz pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG > 1) [10].

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce [21] do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie kwalifikuje się [redacted] chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, u których jest stosowana chemioterapia I linii. Do analizy wrażliwości przyjęto wartość minimalną wskazaną w badaniu ankietowym ([redacted]) [21] oraz wartość maksymalną na podstawie stanowiska Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej (1/3 pacjentów nie kwalifikuje się do objęcia terapią bewacyzumabem) [10].

Zgodnie z zapisami programu lekowego [15] bewacyzumab ma być stosowany łącznie z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan + kwas folinowy + fluorouracyl). Odsetek pacjentów z zaawansowanym mCRC leczonych schematem FOLFIRI w pierwszej linii wynosi [redacted]. Wartość tą oszacowano na podstawie udziałów w rynku chemioterapeutyków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej, określonych przez ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [21] (patrz Tabela 47).

W tabeli poniżej zamieszczono wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem bewacyzumabu stosowanego w leczeniu I linii mCRC.

Tabela 7
Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Wartość średnia	Źródło	Wartości skrajne (min; max)	Źródła danych
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	█	[21]	(█; 58%)	[21]; [10]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii	█	[21]	(65%; █)	[10]; [21]
Odsetek pacjentów z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS	43,9%	[46]	(20%; 50%)	[47]
Odsetek pacjentów z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu NRAS	4,3%	[46]	(2%; 8%)	[56]; [47]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii	█	[21]	(█; 67%)	[21], [10]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii leczonych chemioterapią FOLFIRI	█	[21]	█	[21]

Szacowaną roczną liczbę pacjentów w populacji docelowej w latach 2014–2017 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*).

Tabela 8
Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2014–2017: wariant podstawowy analizy

Parametr	2014	2015	2016	2017
Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)	17 073	17 479	17 884	18 289
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS	█			
Szacowana liczba pacjentów, z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii*	█			

Parametr	2014	2015	2016	2017
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem, z rakiem jelita grubego diagnozowana w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikująca się do chemioterapii I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS				
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii leczonych chemioterapią FOLFIRI				
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem w ramach programu lekowego (bewacyzumab łącznie z chemioterapią FOLFIRI)	517	529	541	554

* brak przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu takich jak: czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, niestabilne nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba niedokrwienna serca, naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego, obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych, niegojące się rany, zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni, oraz usunięcie guza pierwotnego i stan sprawności ECOG 0- 1.

4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Avastin® [3]). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w załączniku 5.2 oraz w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*, arkusz *Populacja_ChPL*);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba pacjentów z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I rzucie leczenia;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [14] bewacyzumab jest finansowany w ramach programów lekowych:
 - Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) (II linii leczenia mCRC),
 - Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

W analizie przedstawiono prognozowaną liczbę pacjentów objętych wyżej wymienionymi programami [19], wykorzystując najbardziej aktualne dane – za rok 2013 (12 miesięcy) – 1429 osób leczonych, którą to wartość dla kolejnych lat skorygowano o współczynniki tempa wzrostu zapadalności na raka jelita grubego oraz raka jajnika (obliczone w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym). Ponieważ nie przedstawiono liczby pacjentów w podziale na zastosowane substancje czynne w programie lekowym wyjściowa wartość (1429) ma charakter maksymalny.

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach [17] przedstawiono również roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją.

Tabela 9
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
	Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	17 477	17 794	18 111	18 427
Populacja docelowa wskazana we wniosku	517	529	541	554
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	1 463	1 499	1 535	1 572
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy)	-	529	541	554

*liczba pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” w 2013 roku wyniosła 1 324 osoby [19]; liczba pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w 2013 roku wyniosła 105 osób [19], razem 1 429 osób dla roku 2013.

4.4. Udziały w rynku

4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Bieżące udziały w rynku chemioterapeutyków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej oszacowano na podstawie udziałów określonych przez ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [21] (Tabela 47). Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki badania ankietowego mogą cechować się pewną dozą niepewności, a rzeczywisty udział terapii zależy od wielkości kontraktu danego ośrodka, co może wpływać na dostępność do terapii oraz liczbę pacjentów objętych leczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w stanie aktualnym oraz w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 10
Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Schemat leczenia	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”			
	2014	2015	2016	2017	
FOLFIRI	■	■	■	■	
FOLFOX-4	■	■	■	■	
CAPEOX (XELOX)	■	■	■	■	
KAPECYTABINA	■	■	■	■	
XELIRI	■	■	■	■	
FOLFOXIRI	■	■	■	■	

Schemat leczenia	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”		
	2014	2015	2016	2017
LF4	■	■	■	■
IFL	■	■	■	■
FOLFOX-6	■	■	■	■
LVFU2	■	■	■	■
B+FOLFIRI	0%	0,0%	0,0%	0,0%
B+FOLFOX-4	0%	0,0%	0,0%	0,0%
ŁĄCZNIE	100%	100,0%	100,0%	100,0%

Graficzne przedstawienie udziałów rozważanych schematów leczenia mających zastosowanie u pacjentów w populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej. Z uwagi na takie same udziały w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego, wyników nie prezentowano w podziale na lata 2015, 2016 oraz 2017.

Wykres 2
Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „istniejący”



4.4.2. Scenariusz „nowy”

Zakres przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego bewacyzumab podawany jest w formie infuzji dożylniej, jako uzupełnienie chemioterapii pierwszej linii schematem FOLFIRI [15]. Wytyczne kliniczne podobnie definiują obszar stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia (zalecenia Polskiej Unii Onkologii [23]). Według innych dostępnych opinii eksperckich (nie biorących jednak pod uwagę zapisów proponowanych w programie lekowym):

- produkt leczniczy Avastin® przejmie udziały w rynku schematów FOLFIRI oraz FOLFOX-4 (ekspert kliniczny ██████████),
- leczeniem objąć należy wyłącznie pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których możliwe jest zastosowanie 2-lekowych schematów chemioterapii (Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej [10]).

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że po wprowadzeniu programu lekowego schemat z udziałem bewacyzumabu (B+FOLFIRI) przejmie udziały w rynku schematu FOLFIRI [15].

Tabela 11
Zakres przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab: scenariusze analizy

Scenariusz analizy	Schematy w scenariuszu „istniejącym”	Schematy w scenariuszu „nowym”
Analiza podstawowa	FOLFIRI	B+FOLFIRI

Dodatkowo w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy istnieje możliwość wyboru alternatywnego wariantu przejęcia udziałów w rynku (przejęcie udziałów schematów FOLFIRI i FOLFOX-4 na podstawie opinii eksperta ██████████) należy jednak pamiętać, że nie uwzględnia on zapisów programu lekowego, który dopuszcza stosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia wyłącznie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI [15].

Wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab

Do programu lekowego mogą zostać włączeni pacjenci, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu [15], zaleca się także spełnienie warunków rekomendowanych przez ekspertów klinicznych [10] (szczegółowy opis przeciwwskazań do zastosowania substancji czynnej został przedstawiony w rozdziale Populacja docelowa). Ograniczenia powyższe wyznaczają wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab po wprowadzeniu programu lekowego.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce [21] do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie kwalifikuje się ████████ chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, u których jest stosowana chemioterapia I linii. Do analizy wrażliwości przyjęto wartość minimalną wskazaną w badaniu ankietowym (██████) [21] oraz wartość maksymalną na podstawie stanowiska Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej

(1/3 pacjentów nie kwalifikuje się do objęcia terapią bewacyzumabem) [10]. (powyższe dane wykorzystano również przy oszacowaniu populacji docelowej, w rozdziale Populacja docelowa).

Tabela 12
Wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab: scenariusze analizy

Scenariusz analizy	Odsetek pacjentów leczonych schematem z udziałem bewacyzumabu w scenariuszu „nowym”
Analiza podstawowa	█
Scenariusz minimalny	█
Scenariusz maksymalny	67%

Przedstawione odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem wyznaczają wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab w następujący sposób:

Tabela 13
Przejęcie udziałów w rynku

Scenariusz analizy	Schematy w scenariuszu „istniejącym”	Schematy w scenariuszu „nowym”
Analiza podstawowa	FOLFIRI (█)	FOLFIRI (█) B+FOLFIRI (█)
	POZOSTAŁE SCHEMATY (█)	POZOSTAŁE SCHEMATY (█) [zgodnie z założeniami dotyczącymi zakresu przejęcia rynku]

Udziały w rynku

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w scenariuszu „nowym”, zgodnie zaprezentowanymi powyżej założeniami dotyczącymi zakresu i wielkości przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab.

Tabela 14
Udziały uwzględnionych schematów – scenariusz „nowy”, analiza podstawowa

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”		
	2015	2016	2017
FOLFIRI	18,3%	18,3%	18,3%
FOLFOX-4	17,2%	17,2%	17,2%
CAPEOX (XELOX)	14,7%	14,7%	14,7%
KAPECYTABINA	11,7%	11,7%	11,7%
XELIRI	9,7%	9,7%	9,7%
FOLFOXIRI	3,0%	3,0%	3,0%

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”		
	2015	2016	2017
LF4	2,0%	2,0%	2,0%
IFL	1,5%	1,5%	1,5%
FOLFOX-6	1,0%	1,0%	1,0%
LVFU2	1,0%	1,0%	1,0%
B+FOLFIRI	19,9%	19,9%	19,9%
B+FOLFOX-4	0,0%	0,0%	0,0%
ŁĄCZNIE	100,0%	100,0%	100,0%

Graficzne przedstawienie udziałów rozważanych schematów leczenia przedstawiono na wykresie poniżej. Z uwagi na takie same udziały w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego, wyników nie prezentowano w podziale na rok 2015, 2016 oraz 2017.

Wykres 3
Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „nowy”



4.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty schematów chemioterapii,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczenia Ministra Zdrowia [73, 14]) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35] zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach chemioterapii substancje czynne zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. [73]. W analizie uwzględniono minimalne ceny za mg substancji z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*, arkusze: „Koszty”, „Zestawienie”).

4.5.1. Koszty bewacyzumabu

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”: Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [73] bewacyzumab jest finansowany w ramach programu lekowego II linii leczenia mCRC oraz programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jajnika. Ponieważ zgodnie z zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ leki, które są dostępne w ramach programu lekowego (substancje czynne stosowane w chemioterapii nowotworów finansowane ze środków publicznych) nie mogą być finansowane, w tym samym rozpoznaniu w ramach chemioterapii niestandardowej, w scenariuszu „istniejącym” przyjęto, że płatnik publiczny nie ponosi kosztów leczenia bewacyzumabem w ramach I linii leczenia.

Scenariusz „nowy”: W analizie przyjęto, że produkt leczniczy Avastin® będzie refundowany w I linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego od 2015 r.

W sytuacji wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Cenę hurtową leku, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Avastin® w leczeniu I linii mCRC, oszacowano w oparciu o cenę zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [73].

Tabela 15
Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Avastin® – scenariusz „nowy” (lata 2014-2016)

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
Bewacyzumab	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml	██████	██████ ██████	██████ ██████	[13, 20, 73]
	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml	██████	██████ ██████	██████ ██████	

op – opakowanie

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Avastin® będzie finansowany w ramach programu lekowego założono, że limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie, a produkt będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie [73].

Tabela 16
Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa/op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Cena/mg persp. NFZ [PLN]
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml	██████	██████	bezpłatnie	0,00	██████
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml	██████	██████	bezpłatnie	0,00	██████

op – opakowanie

Podawanie produktu Avastin® musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [3].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego oraz projektem programu lekowego [3, 15] zalecana dawka bewacyzumabu (B) podawana w postaci infuzji dożylniej jako uzupełnienie chemioterapii pierwszej linii FOLFIRI wynosi 5 mg/kg masy ciała raz na 2 tygodnie.

Tabela 17
Kalkulacja kosztów bewacyzumabu

Parametr	Bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI	
	bez RSS	z RSS
Długość cyklu schematu 14 dni		
Koszt jednostkowy bewacyzumabu [PLN/mg]	████████	████████
Masa ciała* [kg]	73,83	
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg masy ciała dożylnie w dniu 1.	
Liczba podań/cykl	1	
Zużycie leku/cykl [mg]	369,15 (=5 x 73,83 x 1)	
Koszt leku/cykl [PLN]	████████████████	████████████████

* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta powyżej 61 lat na podstawie [22] (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli w większości >60 lat)

4.5.2. Koszty schematów chemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC

Substancje czynne fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan i oksaliplatyna są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów między innymi we wskazaniu mCRC, rozpoznania wg ICD-10: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy [73]. Natomiast kwas folinowy jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [73]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.4 (Tabela 54). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt ponoszony przez NFZ w przeliczeniu za mg substancji czynnej, w przypadku różnych cen jednostkowych poszczególnych preparatów zawierających dany lek. W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione w analizie koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii mCRC.

Tabela 18
Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]	Źródła danych
Kwas folinowy	Calciumfolinat-Ebewe®, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml, 1 fiol.a 100 ml	iniekcja	1 mg	1	0,1066	[73, 26]
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	iniekcja	1 mg	1	0,0145	

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt. = 1 PLN]	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]	Źródła danych
Irynotekan	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	iniekcja	1 mg	1	0,4955	
Oksaliplatyna	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml *	iniekcja	1 mg	1	0,7371	
Kapecytabina	Capecitaxol, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	doustnie	1 mg	1	0,0126	

* równoważna cena za 1 mg Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml

W kolejnej tabeli zaprezentowano oszacowanie kosztu całkowitego przypadającego na cykl oraz kosztu całkowitego przypadającego na 1 pacjenta schematów chemioterapii nie zawierających bewacyzumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC. Dawkowanie uwzględnionych schematów przyjęto na podstawie badań klinicznych oraz wytycznych (patrz kolumna „Źródło” w tabeli).

Tabela 19
Dawkowanie i koszty całkowite schematów bez udziału bewacyzumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC

Schemat	Substancja	Dawkowanie	Długość cyklu [dni]	Liczba podań / cykli	Źródło	Koszt/cykl [PLN]	Koszt całkowity /cykl [PLN]	Koszt/pacjenta [PLN]	Koszt całkowity pacjenta [PLN]
FOLFIRI	kwas folinowy	400	14	1	Fuchs 2007 [4]	77,89	314,98	1 028,89	4 160,69
	fluorouracyl	2 800		1		74,16		979,67	
	irinotekan	180		1		162,92		2 152,13	
FOLFOX-4	kwas folinowy	200	14	2	de Gramont 2000 [59]	77,89	245,31	1 042,43	3 283,10
	fluorouracyl	1 000		2		52,97		708,97	
	oksaliplatyna	85		1		114,45		1 531,70	
CAPEOX (XELOX)	kapecytabina	1 000	21	28	Saltz 2008 [60]	644,46	819,50	5 451,28	6 931,89
	oksaliplatyna	130		1		175,04		1 480,61	
KAPECYTABINA	kapecytabina	1 250	21	28	Tebbutt 2010 [61]	805,57	805,57	5 320,60	5 320,60
XELIRI	kapecytabina	1 000	21	28	Uygun 2013 [62]	644,46	870,74	5 675,31	7 668,02
	irinotekan	250		1		226,28		1 992,71	

Schemat	Substancja	Dawkowanie	Długość cyklu [dni]	Liczba podań / cykl	Źródło	Koszt/cykl [PLN]	Koszt całkowity /cykl [PLN]	Koszt/ pacjenta [PLN]	Koszt całkowity/ pacjenta [PLN]
FOLFOXIRI	kwas folinowy	200	14	1	Falcone 2007 [63]	38,95	387,50	663,36	6 600,38
	fluorouracyl	3 200		1		84,76			
	irinotekan	165		1		149,35			
	oksaliplatyna	85		1		114,45			
LF4	kwas folinowy	100	14	1	Sliomian 2014 [64]	19,47	56,55	209,84	609,44
	fluorouracyl	1 400		1		37,08			
IFL	kwas folinowy	20	42	4	Hurwitz 2004 [65]	15,58	521,11	55,96	1 871,88
	fluorouracyl	500		4		52,97			
	irinotekan	125		4		452,56			
FOLFOX-6	kwas folinowy	400	14	1	National Cancer Institute [66]	77,89	266,50	1 083,04	3 705,65
	fluorouracyl	2 800		1		74,16			
	oksaliplatyna	85		1		114,45			
LVFU2	kwas folinowy	200	14	2	de Gramont 2000 [59]	77,89	130,86	839,36	1 410,22
	fluorouracyl	1 000		2		52,97			

W następnym tabeli zaprezentowano oszacowanie kosztów całkowitych (przypadających na cykl oraz przypadających na 1 pacjenta) schematów chemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC, które zawierają bewacyzumab. Dawkowanie produktu leczniczego Avastin® przyjęto zgodnie z projektem programu lekowego [15] (patrz rozdział Koszty bewacyzumabu, Tabela 17), natomiast sposób i częstość podania pozostałych substancji w danym schemacie pozostaje bez zmian (tj. taka jak w chemioterapii bez udziału bewacyzumabu; patrz Tabela 19).

Tabela 20
Koszty całkowite schematów z udziałem bewacyzumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC

Schemat	Bez uwzględnienia RSS		Z uwzględnieniem RSS	
	Koszt całkowity /cykl [PLN]	Koszt całkowity/pacjenta [PLN]	Koszt całkowity /cykl [PLN]	Koszt całkowity/pacjenta [PLN]
B+FOLFIRI	██████	██████	██████	██████
B+FOLFOX-4 *	██████	██████	██████	██████

* schemat rozpatrywany wyłącznie w dodatkowym wariantcie analizy dostępnym w kalkulatorze BIA

Koszt całkowity chemioterapii przypadający na pacjenta zaprezentowany w Tabeli 19 oraz Tabela 20 został oszacowany jako iloczyn kosztu całkowitego przypadającego na 1 cykl chemioterapii i średniej liczby cykli leczenia.

Średnią liczbę zastosowanych cykli chemioterapii dla poszczególnych schematów leczenia skalkulowano na podstawie median czasu do progresji choroby (*Progression Free Survival* lub *Time to Progression*), zaczerpniętych z badań klinicznych, skorygowanych następnie o czas stosowania chemioterapii. Zgodnie z publikacją Lee 2012 [11], w praktyce klinicznej czas leczenia bewacyzumabem jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby. W oszacowaniach czasu terapii przyjęto powyższą zależność dla wszystkich uwzględnionych w analizie schematów. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21
Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych chemioterapii przypadająca na pacjenta

Schemat leczenia	Mediana czasu do progresji [miesiące]	Źródła danych	Długość leczenia [miesiące]	Liczba dni leczenia	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli
FOLFIRI	7,6	Fuchs 2007 [4]	6,1	185	14,0	13,2
FOLFOX-4	7,7	Cassidy 2008 [67]	6,2	187	14,0	13,4
CAPEOX (XELOX)	7,3	Cassidy 2008 [67]	5,8	178	21,0	8,5
KAPECYTABINA	5,7	Tebbutt 2010 [61]	4,6	139	21,0	6,6
XELIRI	7,6	Davidov 2010 [68]	6,1	185	21,0	8,8

Schemat leczenia	Mediana czasu do progresji [miesiące]	Źródła danych	Długość leczenia [miesiące]	Liczba dni leczenia	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli
FOLFOXIRI	9,8	Falcone 2007 [63]	7,8	238	14,0	17,0
LF4	6,2	Założono jak dla LVFU2	5,0	151	14,0	10,8
IFL	6,2	Hurwitz 2004 [65]	5,0	151	42,0	3,6
FOLFOX-6	8,0	Tournigand 2005 [70]	6,4	195	14,0	13,9
LVFU2	6,2	de Gramont 2000 [59]	5,0	151	14,0	10,8
B+FOLFIRI	11,2	Lee 2012 [11]	9,0	273	14,0	19,5
B+FOLFOX-4	9,4	Cassidy 2008 [67]	7,5	229	14,0	16,3

4.5.3. Koszt związany z podaniem chemioterapii

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie szpitalnym, z wyjątkiem grupy, w której stosowana jest kapacytabina w monoterapii przyjmowana doustnie (lek otrzymywany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej). W niniejszej analizie założono, że podawanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu zdrowotnego (lekowego) [27]. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem schematów chemioterapii nie zawierających bewacyzumabu zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [29].

Tabela 22
Koszt jednostkowy podania chemioterapii

Schemat leczenia	Tryb podania leku	Wartość punkтова [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Schematy z udziałem bewacyzumabu	hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	9	52	468,00	[7, 27]
Schematy bez udziału bewacyzumabu	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (5.08.05.0000002)	11	52	572,00	[7, 29]
Kapacytabina w monoterapii	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000007)	2	52	104,00	[7, 29]

*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [7]

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt podania uwzględnionych schematów chemioterapii. Długość hospitalizacji w ciągu jednego cyklu ustalono na podstawie schematu dawkowania poszczególnych chemioterapii oraz konsultowano z ekspertem medycznym. Szczegóły kalkulacji średniej liczby cykli chemioterapii przypadających na pacjenta przedstawiono w (Tabela 21)

Tabela 23
Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta

Schemat chemioterapii	Liczba osobodni/cykl	Koszt podania/cykl [PLN]	Średnia liczba cykli	Całkowity koszt podania/pacjenta [PLN]
FOLFIRI	2	1 144,00	13,2	15 111,70
FOLFOX-4	2	1 144,00	13,4	15 310,53
CAPEOX (XELOX)	1	572,00	8,5	4 838,39
KAPECYTABINA	1	104,00	6,6	686,90
XELIRI	1	572,00	8,8	5 037,23
FOLFOXIRI	3	1 716,00	17,0	29 229,20
LF4	2	1 144,00	10,8	12 327,96
IFL	4	2 288,00	3,6	8 218,64
FOLFOX-6	2	1 144,00	13,9	15 907,05
LVFU2	2	1 144,00	10,8	12 327,96
B+FOLFIRI	2	936,00	19,5	18 220,80
B+FOLFOX-4	2	936,00	16,3	15 292,46

4.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

W analizie założono, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia dla wszystkich schematów bez udziału bewacyzumabu rozliczane będą w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [30], zaś koszty diagnostyki i monitorowania leczenia dla wszystkich schematów z udziałem bewacyzumabu w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego [28].

Zgodnie z projektem programu lekowego [15] monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem polega na wykonywaniu następujących badań:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia w surowicy: kreatyniny, bilirubiny;
- oznaczenie aktywności w surowicy: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej;
- badanie ogólne moczu;
- pomiar ciśnienia tętniczego;
- inne badanie w razie wskazań klinicznych;
- badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;

- inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii. Badania tomografii komputerowej wykonuje się: w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 12 tygodni; zawsze w przypadku wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [35]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczenia realizowanego dla bewacyzumabu, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Tabela 24
Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab) (5.08.08.0000006)	45	52	2 340,00	Rozliczane proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).	[7, 28]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [7]

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego bewacyzumabem będzie finansowane w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)”, z wyceną punktową taką jak dla obecnie finansowanego programu z zastosowaniem bewacyzumabu w ramach II linii leczenia, tj. ryczałt roczny w wysokości 45 punktów. Założono, że ryczałt za diagnostykę będzie rozliczany raz na cykl leczenia (proporcjonalnie do czasu pomiędzy kolejnymi podaniami leku).

Zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL [34] realizacja świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (Tabela 22) dotyczy dni pobytu, w których następuje realizacja świadczeń dla świadczeniobiorcy w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz polega na: przygotowaniu świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawaniu leków lub wykonaniu badań diagnostycznych związanych z leczeniem nowotworów lub leczeniu powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii. Natomiast porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (Tabela 22) dotyczy wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy

wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego przyjmowania przez świadczeniobiorcę w domu. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia schematami chemioterapii nie zawierającymi bewacyzumabu. Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach ww. świadczeń.

Do kosztów monitorowania skuteczności terapii z zastosowaniem schematów bez udziału bewacyzumabu doliczono natomiast koszty świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywanie w trakcie tej porady badania laboratoryjne lub obrazowe, zgodnie z obowiązującymi opartymi o aktualną wiedzę medyczną zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [34] (średnio co 1,5 miesiąca).

Tabela 25
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia dorośli/dzieci* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	5	52	260,00	(1) zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia (2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące	[7, 30]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [7]

Zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania

Diagnostyka w programie lekowym rozliczana jest proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (patrz Tabela 24). Z uwagi na powyższe rozliczenie świadczenia związanego z diagnostyką oparto o średnią liczbę cykli leczenia (szczegóły przedstawiono w Tabeli 21). W kalkulacjach uwzględniono część roku, w której pacjent był leczony w ramach programu lekowego lub w ramach chemioterapii. Przyjęto, że okresowa ocena skuteczności dla schematów chemioterapii wykonywana będzie średnio co 1,5 miesiąca. Poniżej przedstawiono łączny koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 26
Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta

Schemat chemioterapii	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń/na pacjenta	Łączny koszt/pacjent [PLN]
FOLFIRI	260,00**	4,05	1 053,87
FOLFOX-4	260,00**	4,11	1 067,73
CAPEOX (XELOX)	260,00**	3,89	1 012,27

Schemat chemioterapii	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń/ na pacjenta	Łączny koszt/pacjent [PLN]
KAPECYTABINA	260,00**	3,04	790,40
XELIRI	260,00**	4,05	1 053,87
FOLFOXIRI	260,00**	5,23	1 358,93
LF4	260,00**	3,31	859,73
IFL	260,00**	3,31	859,73
FOLFOX-6	260,00**	4,27	1 109,33
LVFU2	260,00**	3,31	859,73
B+FOLFIRI	2 340,00*	0,75*	1 747,20
B+FOLFOX-4	2 340,00*	0,63*	1 466,40

*roczny koszt diagnostyki w programie lekowym; **koszt jednostkowy/świadczenie; *część roku, w której pacjent leczony jest w ramach programu lekowego

4.5.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia ciężkich oraz zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wymagające hospitalizacji oraz poważne zdarzenia niepożądane, które zostały zdefiniowane, jako zdarzenia niepożądane: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, skutkujące trwałym inwalidztwem, prowadzące do wystąpienia nieprawidłowości genetycznych lub wad wrodzonych. Założono, że leczenie tego typu działań niepożądanych odbywa się w warunkach szpitalnych, natomiast zdarzenia takie jak: biegunka, nudności/wymioty, zmęczenie będą wymagały leczenia objawowego. Przyjęto, że uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezależnie od siebie, tj. wymagały oddzielnego leczenia. Schematy leczenia zostały potwierdzone przez eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.

Oszacowanie kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych wykonano w oparciu o odsetki występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla populacji z mCRC. Koszty leczenia zdarzeń obliczono jako iloczyn kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz odsetka pacjentów, u których to działanie wystąpiło.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wybrano działania niepożądane występujące, u co najmniej 5% pacjentów. W przypadku braku wiarygodnych danych, w analizie założono, że częstość występowania działań niepożądanych w wybranych schematach leczenia jest równa (FOLFOX-6 =

FOLFOX-4, LF4 = LVFU2). Puste pola w tabeli wskazują, że zdarzenie niepożądane wystąpiło u mniej niż 5% pacjentów lub na brak danych.

Tabela 27
Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu ≥3*

Schemat	Biegunka	Nudności / wymioty	Odwodnienie	Neutropenia	Nadciśnienie	Zmęczenie	Zespół rękostopowy	Leukopenia	Infekcja	Zakrzepica żył/ embolizm	Źródło
FOLFIRI	13,9%	17,6%	5,80%	43,1%	-	-	-	-	-	-	Fuchs 2007 [4]
FOLFOX-4	11,0%	7,0%	-	44,0%	-	-	-	-	-	-	Cassidy 2008 [67]
CAPEOX (XELOX)	20,0%	8,0%	-	7,0%	-	-	6,0%	-	-	-	Cassidy 2008 [67]
KAPECYTABINA	11,0%	10,9%	-	-	-	9,6%	16,0%	-	8,3%	7,1%	Tebbutt 2010 [61]
XELIRI	17,6%	17,6%	-	-	-	-	5,9%	11,7%	-	-	Davidov 2010 [68]
FOLFOXIRI	20,5%	6,6%	-	50,0%	-	5,7%	-	-	-	-	Falcone 2007 [63]
LF4	40,0%	-	-	-	-	-	-	7,0%	-	-	Założono jak dla LVFU2
IFL	24,7%	-	-	-	-	-	-	31,1%	-	-	Hurwitz 2004 [65]
FOLFOX-6	11,0%	7,0%	-	44,0%	-	-	-	-	-	-	Założono jak dla FOLFOX-4
LVFU2	40,0%	-	-	-	-	-	-	7,0%	-	-	Kabbinavar 2005 [69]
B+FOLFIRI	10,7%	21,4%	5,4%	53,6%	12,5%	-	-	-	-	-	Fuchs 2007 [4]
B+FOLFOX-4	13,0%	7,0%	-	40,0%	-	-	-	-	-	-	Cassidy 2008 [67]

W tabelach poniżej przedstawiono koszty świadczeń oraz substancji stosowanych w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

Tabela 28
Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone szpitalnie

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa JGP/nazwa świadczenia (kod grupy/ świadczenia)	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Źródła danych
Odwodnienie	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	E86 Nadmierna utrata płynów	28	52	1 456,00	[7, 31, 32]
Neutropenia	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	D70 Agranulocytoza	11	52	572,00	
Nadciśnienie	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r. ż.	I10 Samoistne (pierwotne) nadciśnienie	28	52	1 456,00	
Leukopenia	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	D70 Agranulocytoza	11	52	572,00	
Infekcja	D48 Zapalenie płuc bez powikłań	J15.9 Nieokreślone bakteryjne zapalenie płuc	25	52	1 300,00	
Zakrzepica żył /embolizm	Q66 Choroby naczyń	I80.9 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu	48	52	2 496,00	

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [7]

Tabela 29
Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Nazwa substancji/ nazwa handlowa, dawka, postać opakowanie	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość dopłaty NFZ w zakresie wskazań/ op.	Liczba zużytych opakowań*/długość leczenia	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Źródła danych
Biegunka	Loperamid*/Loperamid WZF®, tabl., 2 mg, 30 tabl.	7,57	3,79	1/6 dni	3,79	[14]
Nudności /wymioty	Ondansteron**/ Ondansetron Bluefish®, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg***	29,09	25,89	1/5 dni	25,89	
Zmęczenie	Megestrol**/ Megastril®, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 240 ml***	140,68	134,28	1/2 miesiące	134,28	

op. – opakowanie; *we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wydawany świadczeniobiorcy z 50% odpłatnością; **zakres wskazań objętych refundacją „Nowotwory złośliwe”, wydawane świadczeniobiorcy z odpłatnością ryczałtową; ***do oszacowania kosztów wybrano najtańszy lek w przeliczeniu na DDD wg WHO z perspektywy pacjenta, a w przypadku jednakowych kosztów - z perspektywy NFZ [2]; *dziennie dawkowanie uwzględnionych preparatów założono, na podstawie DDD wg WHO [2]

Tabela 30
Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone objawowo

Zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena/ wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Biegunka/ nudności/wymioty/ zmęczenie/zespół ręka stopa	Wizyta w poradni onkologicznej (W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	3,5	10,03	35,11	[7, 33]

*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [7]

Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie informacji o rodzaju zdarzeń niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem analizowanych schematów chemioterapii oraz częstości ich występowania (Tabela 27), a także korzystając z przedstawionych danych dotyczących kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, oszacowano średni koszt leczenia przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 31
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN]

Schemat	Biegunka	Nudności / wymioty	Odwodnienie	Neutropenia	Nadciśnienie	Zmęczenie	Zespół rękostopa	Leukopenia	Infekcja	Zakrzepica żył/ embolizm	Łącznie
FOLFIRI	5,41	10,74	84,45	246,53	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	347,12
FOLFOX-4	4,28	4,27	0,00	251,68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	260,23
CAPEOX (XELOX)	7,78	4,88	0,00	40,04	0,00	0,00	2,11	0,00	0,00	0,00	54,80
KAPECYTABINA	4,28	6,65	0,00	0,00	0,00	16,26	5,62	0,00	107,90	177,22	317,92
XELIRI	6,84	10,74	0,00	0,00	0,00	0,00	2,07	66,92	0,00	0,00	86,57
FOLFOXIRI	7,97	4,00	0,00	286,00	0,00	9,72	0,00	0,00	0,00	0,00	307,69
LF4	15,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,04	0,00	0,00	55,60
IFL	9,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	177,89	0,00	0,00	187,50
FOLFOX-6	4,28	4,27	0,00	251,68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	260,23
LVFUZ	15,56	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,04	0,00	0,00	55,60
B+FOLFIRI	4,16	13,05	78,62	306,59	182,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	584,43
B+FOLFOX-4	5,06	4,27	0,00	228,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	238,13

4.5.6. Zestawienie kosztów

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przypadające na pacjenta. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ.

Tabela 32
Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta - scenariusz „istniejący” i „nowy”

Schemat leczenia	Scenariusz "istniejący" i "nowy" (rok 2015 i lata następne) [PLN]					
	Leki cały schemat	-> w tym B	Podanie	Diag. i monit.	AEs	Łącznie
Schematy bez udziału bewacyzumabu						
FOLFIRI	4 160,69	0,00	15 111,70	1 053,87	347,12	20 673,37
FOLFOX-4	3 283,10	0,00	15 310,53	1 067,73	260,23	19 921,60
CAPEOX (XELOX)	6 931,89	0,00	4 838,39	1 012,27	54,80	12 837,35
KAPECYTABINA	5 320,60	0,00	686,90	790,40	317,92	7 115,82
XELIRI	7 668,02	0,00	5 037,23	1 053,87	86,57	13 845,69
FOLFOXIRI	6 600,38	0,00	29 229,20	1 358,93	307,69	37 496,20
LF4	609,44	0,00	12 327,96	859,73	55,60	13 852,73
IFL	1 871,88	0,00	8 218,64	859,73	187,50	11 137,75
FOLFOX-6	3 705,65	0,00	15 907,05	1 109,33	260,23	20 982,26
LVFU2	1 410,22	0,00	12 327,96	859,73	55,60	14 653,51
Schematy z udziałem bewacyzumabu bez uwzględnienia RSS						
B+FOLFIRI	████████	████████	18 220,80	1 747,20	584,43	████████
B+FOLFOX-4	████████	████████	15 292,46	1 466,40	238,13	████████
Schematy z udziałem bewacyzumabu z uwzględnieniem RSS						
B+FOLFIRI	████████	████████	18 220,80	1 747,20	584,43	████████
B+FOLFOX-4	████████	████████	15 292,46	1 466,40	238,13	████████

B – bewacyzumab; diag. i monit. – diagnostyka i monitorowanie leczenia; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)

Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku schematami z udziałem bewacyzumabu wynoszą 0,00 PLN. Koszty schematów leczenia bez udziału bewacyzumabu w 2014 roku pozostają takie same w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym”.

Tabela 33
Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta – stan aktualny

Schemat leczenia	Rok 2014, stan aktualny [PLN]					
	Leki cały schemat	: w tym B	Podanie	Diag. i monit.	AEs	łącznie
Schematy bez udziału bewacyzumabu	Patrz Tabela 32					
Schematy z udziałem bewacyzumabu	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

B – bewacyzumab; diag. i monit. – diagnostyka i monitorowanie leczenia; AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)

4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka

Zaproponowany przez Roche Polska Sp. z o.o. instrument dzielenia ryzyka polega na

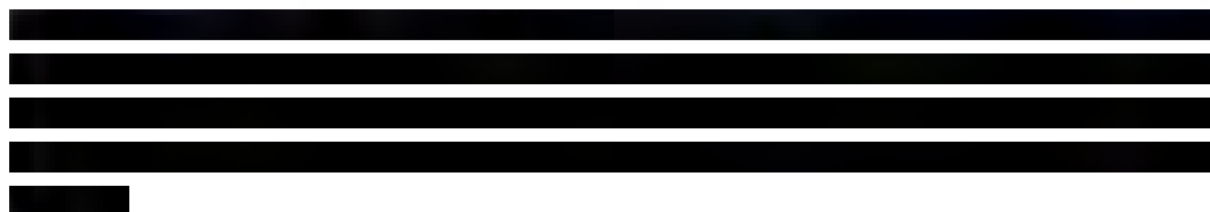


Tabela 34
Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu mechanizmu RSS

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa/op. [PLN]	Cena/mg substancji czynnej [PLN]
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml	██████	██████
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml	██████	██████

op. – opakowanie

4.7. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów objętych leczeniem schematami chemioterapii I linii stosowanymi w mCRC w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 4.4 oraz w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Avastin_mCRC.xls/m*).

Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu, aktualnego, scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 35
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego: analiza podstawowa

Schemat chemioterapii	Stan aktualny	Scenariusz "istniejący"				Scenariusz "nowy"		
	2014	2015	2016	2017	2015	2016	2017	
FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	
FOLFOX-4	■	■	■	■	■	■	■	
CAPEOX (XELOX)	■	■	■	■	■	■	■	
KAPECYTABINA	■	■	■	■	■	■	■	
XELIRI	■	■	■	■	■	■	■	
FOLFOXIRI	■	■	■	■	■	■	■	
LF4	■	■	■	■	■	■	■	
IFL	■	■	■	■	■	■	■	
FOLFOX-6	■	■	■	■	■	■	■	
LVFU2	■	■	■	■	■	■	■	
B+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■	■	
B+FOLFOX-4	■	■	■	■	■	■	■	
łącznie	2 601	2 663	2 724	2 786	2 663	2 724	2 786	
Razem schematy bez udziału B	■	■	■	■	■	■	■	
Razem schematy z udziałem B	■	■	■	■	■	■	■	

4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach I linii w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2015-2017. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2014). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.8.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, w ramach I linii leczenia, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Avastin®, w latach 2015-2017, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 36
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Avastin® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

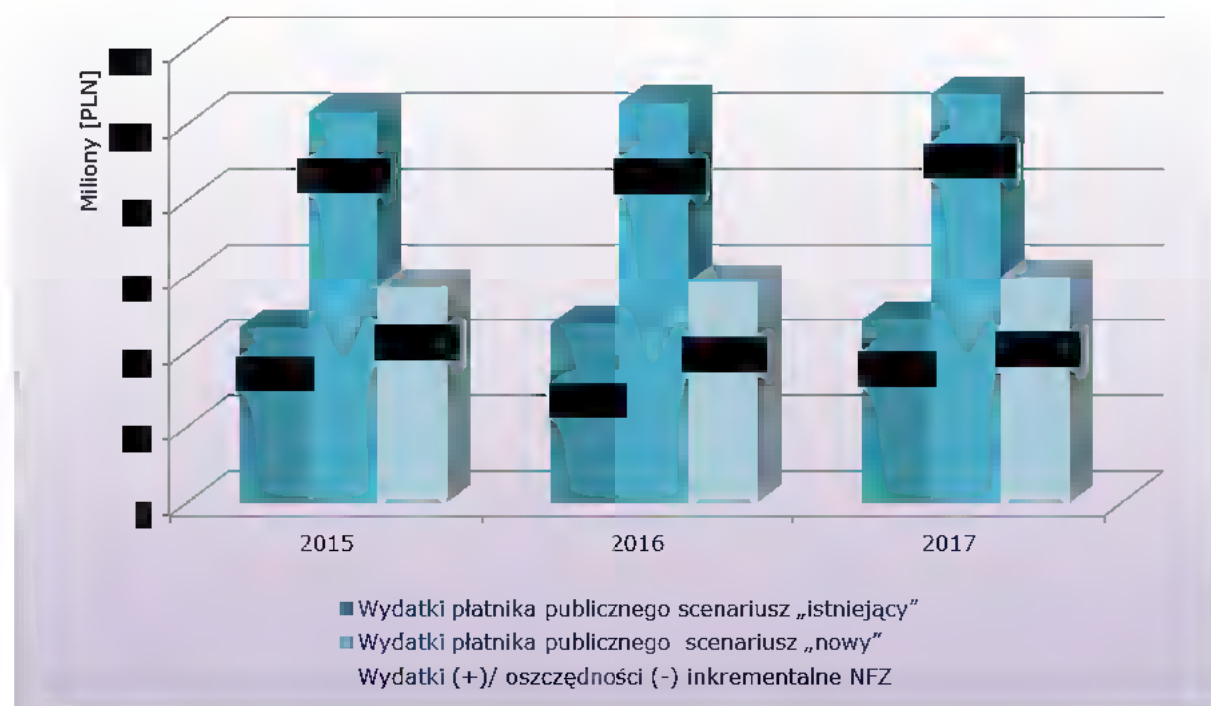
Parametr	Stan aktualny, rok 2013 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty całkowite	45 027 837,36	46 096 316,86	47 164 796,37	48 233 275,88			
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	0,00	0,00	0,00	0,00			
Koszty pozostałych leków	12 561 257,04	12 859 327,00	13 157 396,96	13 455 466,92			
Koszt związany z podaniem chemioterapii	29 169 593,27	29 861 767,59	30 553 941,90	31 246 116,22			
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 653 677,63	2 716 647,57	2 779 617,51	2 842 587,45			
Koszty leczenia działań niepożądanych	643 309,42	658 574,71	673 840,00	689 105,29			
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-			

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty całkowite			
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)			
Koszty pozostałych leków			
Koszt związany z podaniem chemioterapii			
Koszty diagnostyki i monitorowania			
Koszty leczenia działań niepożądanych			

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach I linii leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] w 2015 roku, [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów, u których będzie mógł być zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii (obecnie istniejący program lekowy), co przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Avastin® w latach 2015-2017, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS



4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, w ramach I linii leczenia, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Avastin®, w latach 2015-2017, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 37
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Avastin® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

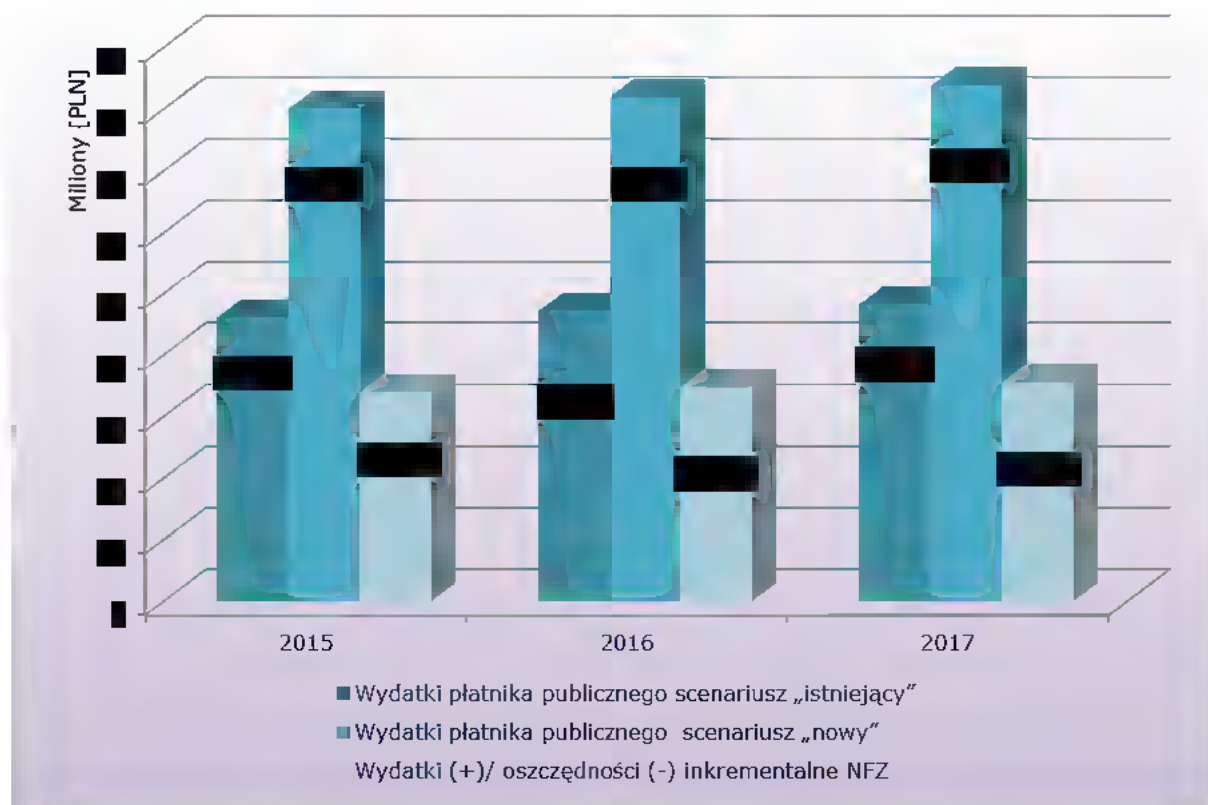
Parametr	Stan aktualny, rok 2013 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]		
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty całkowite	45 027 837,36	46 096 316,86	47 164 796,37	48 233 275,88			
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	0,00	0,00	0,00	0,00			
Koszty pozostałych leków z podaniem chemioterapii	12 561 257,04	12 859 327,00	13 157 396,96	13 455 466,92			
Koszty diagnostyki i monitorowania	29 169 593,27	29 861 767,59	30 553 941,90	31 246 116,22			
Koszty leczenia działań niepożądanych	2 653 677,63	2 716 647,57	2 779 617,51	2 842 587,45			
Koszty leczenia działań niepożądanych	643 309,42	658 574,71	673 840,00	689 105,29			
Zmiana w stosunku do scenariusza Istniejącego [%]	-	-	-	-			

Parametr	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Koszty całkowite			
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)			
Koszty pozostałych leków z podaniem chemioterapii			
Koszty diagnostyki i monitorowania			
Koszty leczenia działań niepożądanych			

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach I linii leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów, u których będzie mógł być zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii (obecnie istniejący program lekowy), co przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Avastin® w latach 2015-2017, z uwzględnieniem RSS przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5
Wpływ refundacji produktu leczniczego Avastin® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS



4.8.3. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty analizy wpływu na budżet związane z przyjęciem minimalnego oraz maksymalnego oszacowania populacji docelowej. W tabeli poniżej zestawiono możliwe scenariusze analizy wpływu na budżet.

Tabela 38
Zestawienie scenariuszy analizy wpływu na budżet

	Oszacowanie populacji docelowej		
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wariant analizy	<u>Analiza podstawowa</u>	<u>Scenariusz minimalny</u> (populacja minimalna)	<u>Scenariusz maksymalny</u> (populacja maksymalna)

Oszacowanie populacji docelowej to kluczowa zmienna powodująca znaczny spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Założenia dotyczące obliczeń parametrów poszczególnych wariantów analizy wraz z zestawieniem źródeł danych zostały przedstawione w rozdziale 4.3.1 (znajdują się tam także tabele prezentujące szacowaną roczną liczbą pacjentów w populacji docelowej w latach 2014-2017 dla podstawowego wariantu oszacowania populacji docelowej). W tabelach poniżej zamieszczono wyniki kalkulacji wielkości populacji docelowej w scenariuszu „nowym” dla wariantów analizy wpływu na budżet rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 39
Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2014-2017: warianty minimalny i maksymalny

Wariant oszacowania	2014	2015	2016	2017
Populacja chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji KRAS lub NRAS				
Scenariusz minimalny	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem, z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikująca się do chemioterapii I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS				
Scenariusz minimalny	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem w ramach programu lekowego (bewacyzumab stosowany łącznie z chemioterapią FOLFIRI)				
Scenariusz minimalny	168	172	176	180
Scenariusz maksymalny	1 206	1 235	1 264	1 292

4.8.3.1. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku rozważenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 40
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

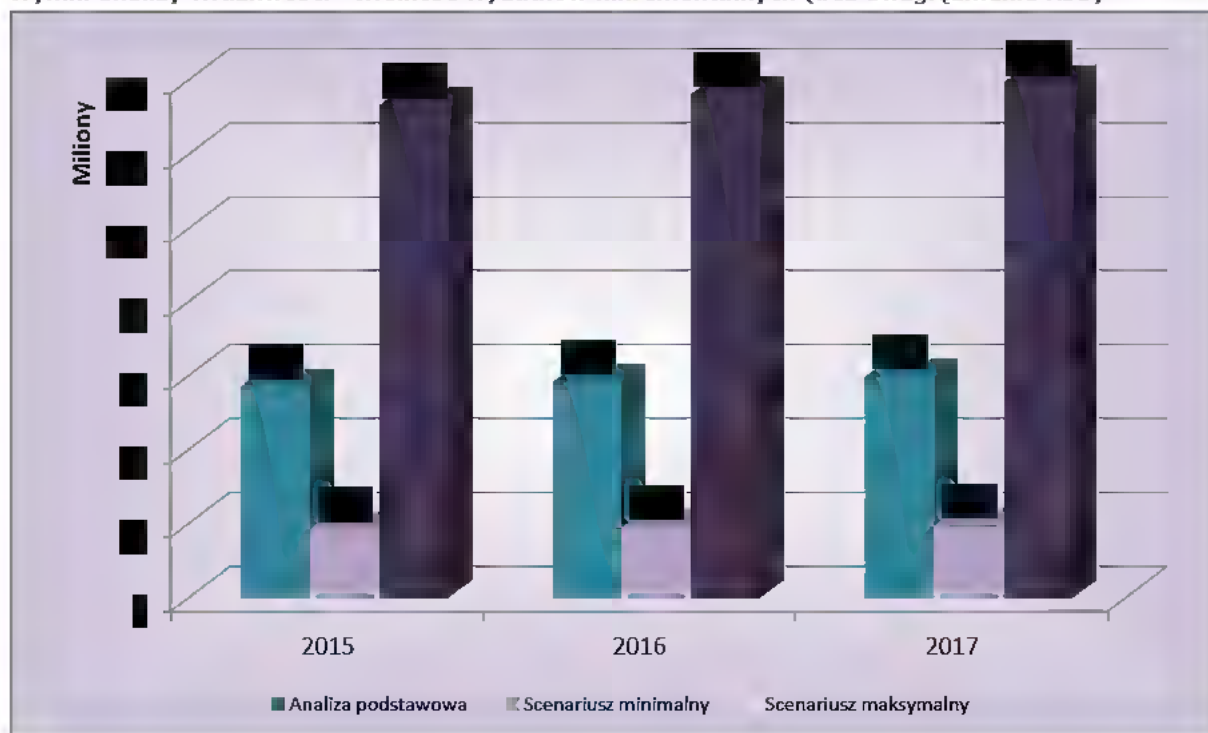
Kategoria kosztów	Wydatki całkowite scenariusz „istniejący” [PLN]			Wydatki całkowite scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Analiza podstawowa									
Koszty całkowite	46 096 316,86	47 164 796,37	48 233 275,88						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						
Scenariusz minimalny									
Koszty całkowite	16 207 212,24	16 582 883,78	16 958 555,32						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						
Scenariusz maksymalny									
Koszty całkowite	83 903 127,96	85 847 942,19	87 792 756,41						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii mCRC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ 2017 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii mCRC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ w 2017 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wrażliwości rozważającej refundację produktu leczniczego Avastin® bez uwzględnienia RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6
Wyniki analizy wrażliwości – wielkość wydatków inkrementalnych (bez uwzględnienia RSS)



4.8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku rozważenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 41
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

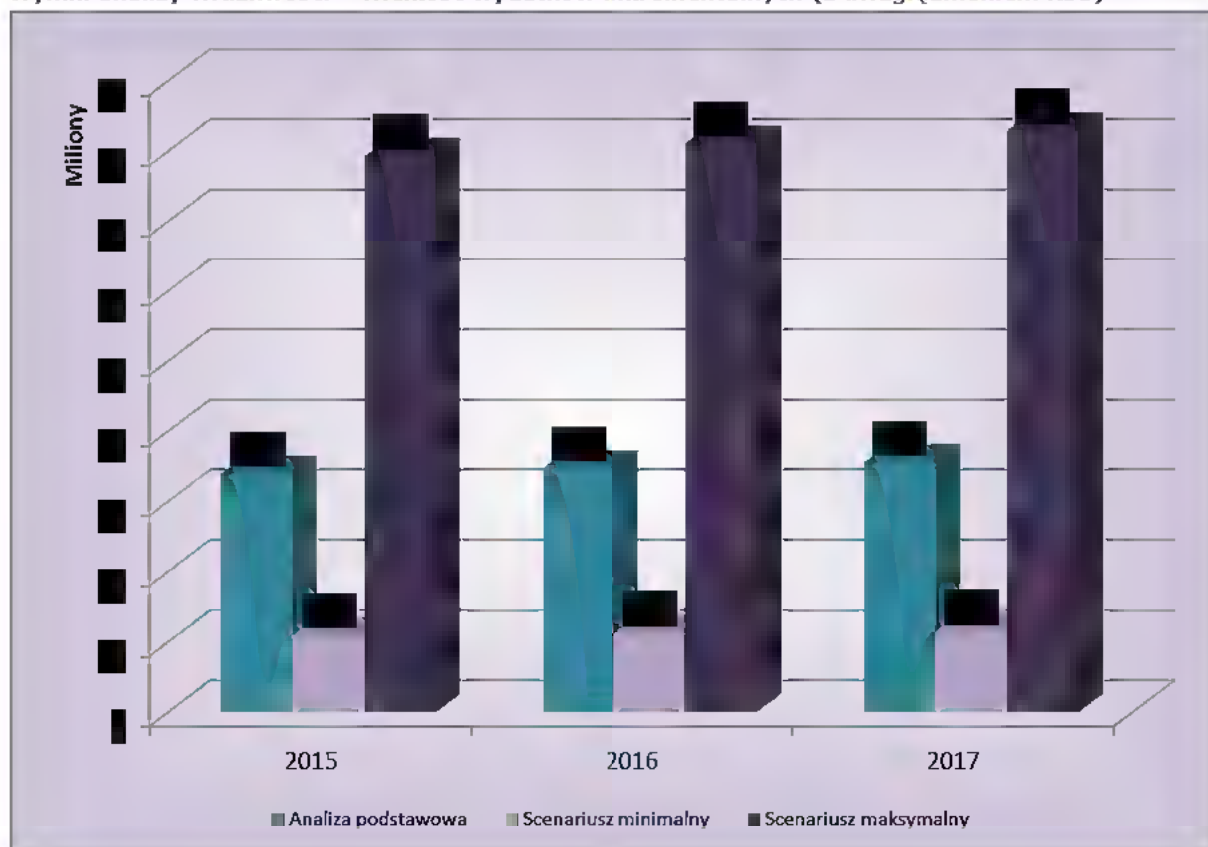
Kategoria kosztów	Wydatki całkowite scenariusz „istniejący” [PLN]			Wydatki całkowite scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Analiza podstawowa									
Koszty całkowite	46 096 316,86	47 164 796,37	48 233 275,88						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						
Scenariusz minimalny									
Koszty całkowite	16 207 212,24	16 582 883,78	16 958 555,32						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						
Scenariusz maksymalny									
Koszty całkowite	83 903 127,96	85 847 942,19	87 792 756,41						
Koszt bewacyzumu	0,00	0,00	0,00						

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii mCRC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ 2017 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii mCRC wydatki inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ w 2017 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wrażliwości rozważającej refundację produktu leczniczego Avastin® z uwzględnieniem RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7
Wyniki analizy wrażliwości – wielkość wydatków inkrementalnych (z uwzględnieniem RSS)



4.9. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [20] przeprowadzono analizę racjonalizacyjną. Wyniki przedstawiono w osobnym dokumencie.

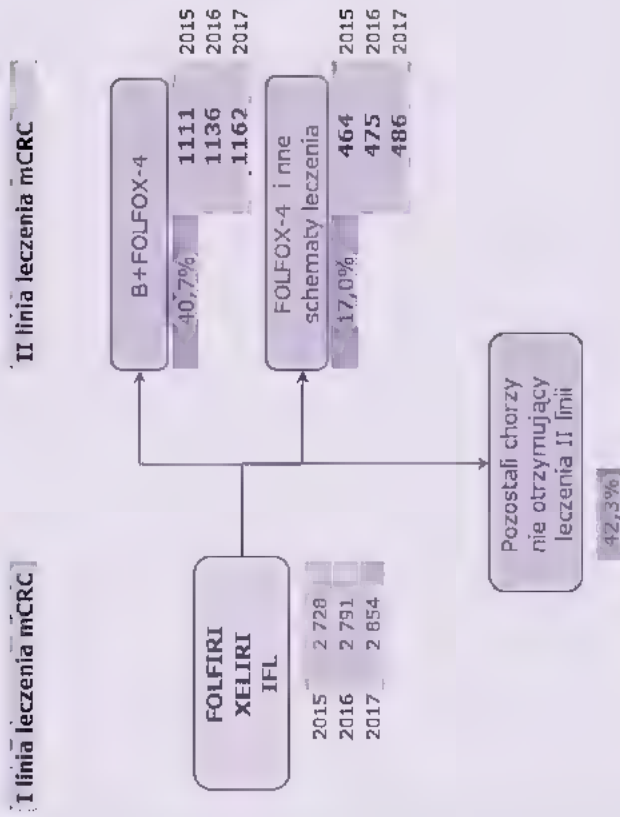
4.10. Konsekwencje dla płatnika w przypadku wprowadzenia programu lekowego w I linii

Dodatkowo przedstawiono, jaki wpływ dla płatnika publicznego (NFZ) będzie miała refundacja bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach proponowanego programu lekowego w I linii leczenia, na obecny program lekowy dla II linii leczenia mCRC. Obecny program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego ICD-10 C18-C20” wyklucza możliwość zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii, gdy jako leczenie pierwszego rzutu zastosowano bewacyzumab lub oksaliplatynę. Biorąc pod uwagę obecne kryteria włączenia do obecnego programu lekowego (nieskuteczność chemioterapii I linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu, niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatyny lub bewacyzumabu) oraz wykorzystując oszacowaną populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia I linii za pomocą schematu FOLFIRI, XELIRI i IFL w scenariuszu „istniejącym” (Tabela 35) oraz FOLFIRI, B+FOLFIRI, XELIRI i IFL w scenariuszu „nowym” (Tabela 35) oszacowano liczbę pacjentów, u których nie zostanie zastosowany bewacyzumab w II linii leczenia (B+FOLFOX-4) w przypadku utworzenia programu lekowego dla I linii leczenia mCRC.

Na podstawie liczby pacjentów objętych programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” w 2013 roku [19] oraz liczby pacjentów leczonych schematami chemioterapii opartymi na fluoropirymidynie i irynotekanie (FOLFIRI, XELIRI, IFL) w 2013 roku oszacowano prawdopodobieństwo otrzymania chemioterapii B+FOLFOX-4. Obliczenia przeprowadzono, przy założeniu, że odsetek pacjentów leczonych w programie lekowym II linii leczenia mCRC i stosujących bewacyzumab jest równy 80%. Wartość ta może zostać dowolnie zmieniona przez użytkownika w dołączonym do analizy kalkulatorze (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*, arkusz: „Konsekwencje”), w którym znajdują się szczegóły przeprowadzonych kalkulacji. Należy podkreślić, że przedstawione oszacowanie ma charakter pomocniczy, ze względu na założenia wykorzystane w obliczeniach.

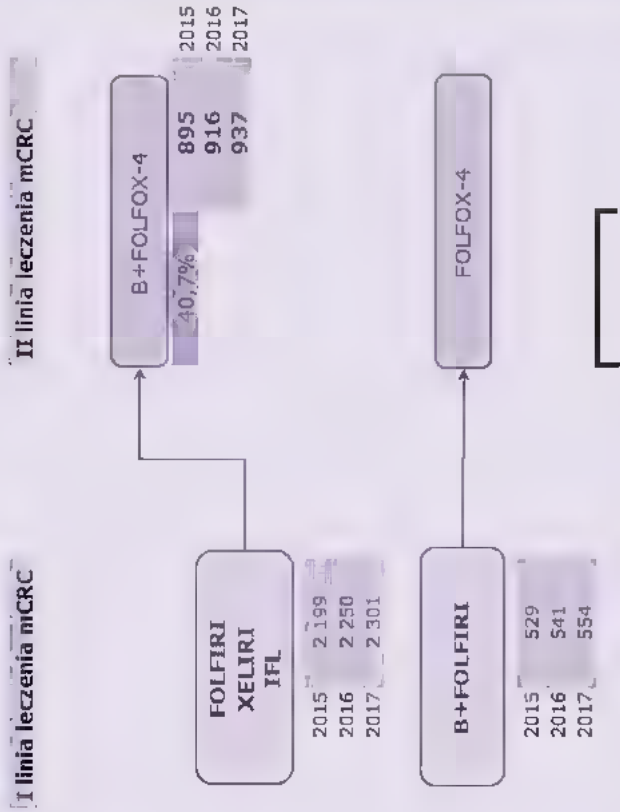
Scenariusz "istniejący"

Bewacyzumab (B+FOLFOX-4) dostępny w ramach II linii leczenia



Scenariusz "nowy"

Bewacyzumab dostępny w ramach programu lekowego dla I linii (B+FOLFIRI) i II linii (B+FOLFOX-4) leczenia mCRC



Liczba pacjentów, u których nie zostanie zastosowany bewacyzumab w II linii leczenia (B+FOLFOX-4) w przypadku utworzenia programu lekowego dla I linii leczenia mCRC

2014	215
2015	220
2016	225

Na podstawie powyższych kalkulacji oszacowano liczbę pacjentów, u których nie zostanie zastosowany schemat II linii B+FOLFOX-4 w ramach programu lekowego.

Tabela 42
Liczba pacjentów, u których nie zostanie zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii w ramach aktualnego programu lekowego

Rok	Scenariusz „istniejący” – liczba pacjentów leczonych schematem B+FOLFOX-4 w II linii w ramach aktualnego programu lekowego	Scenariusz „nowy” – liczba pacjentów leczonych schematem B+FOLFOX-4 w II linii w ramach aktualnego programu w przypadku wprowadzenia programu lekowego dla I linii	Liczba pacjentów, u których nie zostanie zastosowany bewacyzumab w II linii leczenia (B+FOLFOX-4) w przypadku utworzenia programu lekowego dla I linii leczenia mCRC
2015	1111	895	215
2016	1136	916	220
2017	1162	937	225

W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty schematu B+FOLFOX-4 przypadające na pacjenta z mCRC. Szczegółowe kalkulacje przeprowadzono w kalkulatorze dołączonym do analizy.

Tabela 43
Koszty programu lekowego z zastosowaniem schematu B+FOLFOX-4 w II linii leczenia przypadające na pacjenta z mCRC

Element kosztów	Koszt bez uwzględnienia RSS dla bewacyzumabu [PLN]	Koszt z uwzględnieniem RSS dla bewacyzumabu [PLN]
Koszty leków wchodzących w skład schematu B+FOLFOX-4	████████	████████
Koszty podania schematu B+FOLFOX-4 w ramach programu	11 876,06	11 876,06
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu	1 138,80	1 138,80
Koszty leczenia działań niepożądanych	238,13	238,13
Łączny koszt na pacjenta	████████	████████

W tabeli poniżej przedstawiono oszczędności dla płatnika publicznego dla obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, wynikające ze zmniejszenia populacji pacjentów, u których miałyby być zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii leczenia poprzez wprowadzenie programu lekowego dla I linii z udziałem schematu opartego na bewacyzumabie.

Tabela 44
Oszczędności dla płatnika publicznego

Rok	Liczba pacjentów, u których nie zostanie zastosowany schemat B+FOLFOX-4	Oszczędności dla programu lekowego w II linii [PLN]	
		bez RSS	z RSS
2015	262	██████████	██████████
2016	268	██████████	██████████
2017	274	██████████	██████████

W przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do stosowania schematu B+FOLFOX-4 w II linii. Zmniejszenie populacji w programie lekowym dla II linii przyniesie w latach 2015-2017 oszczędności dla płatnika publicznego dla obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” rzędu:

- ██████████ (bez uwzględnienia RSS),
- ██████████ (z uwzględnieniem RSS).

4.11. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Bewacyzumab (Avastin®) jest substancją dostępną w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (0,1 g/4 ml, 0,4 g/16 ml), wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz). Leczenie bewacyzumabem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych [3]. Obecnie bewacyzumab znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych (lekowych) w „Leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu (II linia leczenia mCRC) oraz w „Leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” [73, 25].

Wprowadzenie refundacji bewacyzumabu stosowanego w I linii leczenia mCRC w ramach leków stosowanych w programach lekowych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Refundacja bewacyzumabu w ramach programu lekowego leczenia I linii dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Lek Avastin® podawany byłby w postaci dożylniej, a więc w sposób, w jaki często praktykowane jest podawanie leków przeciwnowotworowych – nie wiązałyby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

4.12. Aspekty społeczne i etyczne

Rak jelita grubego (okrężnicy, odbytnicy, odbytu) należy do najczęstszych nowotworów u ludzi. Polska należy do grupy krajów o średniej zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego [12]. Według Krajowego Rejestru Danych Nowotworowych [9] w 2011 roku zarejestrowano 15 926 nowych przypadków raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).

Populację korzystającą z leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI będą stanowili dorośli pacjenci z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, którzy kwalifikują się do leczenia I linii. Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet jak i mężczyzn, szczególnie w postaci czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu całkowitego przeżycia.

Lek Avastin® zawiera bewacyzumab (grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciało monoklonalne, kod ATC: L01XC07) – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, produkowane z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego. Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonna (VEGF), kluczowym mediatorem angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF przez zahamowanie powstawania nowych naczyń ma ograniczać wzrost guza [3]. Leczenie bewacyzumabem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych. W leczeniu mCRC, zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylnych wynosi 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie [3]. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Obecnie w Polsce bewacyzumab znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w „Leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu (II linia leczenia mCRC) oraz w „Leczeniu chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” [73, 25].

Dnia 1 lutego 2010 r. została wydana rekomendacja Prezesa AOTM nr 5/2010 w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”. Prezes Agencji zarekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego w ramach I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie z irynotekanem” [16].

Refundacja bewacyzumabu w ramach programu zdrowotnego leczenia mCRC nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów oraz stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej

grupy pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla samych pacjentów, może poprzez poprawę jakości życia, zmniejszyć konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji – w szerszej perspektywie społecznej – zwiększyć ich produktywność.

W przypadku refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC nie powinno dojść do faworyzowania żadnej grupy pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Produkt leczniczy Avastin® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia bewacyzumabem i spełniają kryteria określone w charakterystyce produktu leczniczego i w opisie programu lekowego.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż chorzy ją stosujący oraz ich opiekunowie. Nie spowoduje ona ponadto problemów społecznych takich, jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Nie stoi ona również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stworzy konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje też na prawa pacjenta i prawa człowieka. Procedura stosowania rozważanej technologii nie nakłada szczególnych wymogów (konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na zastosowanie technologii, potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania, potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania).

Decyzja o refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałyby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałyby się jedynie z utworzeniem nowego programu zdrowotnego i włączeniem go do „Wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych”.

Zdaniem specjalistów każdy pacjent powinien mieć taki sam dostęp do najskuteczniejszych terapii nowotworowych, a jednocześnie powinien być traktowany indywidualnie ze względu na specyficzny przebieg choroby.

4.13. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) w latach 2015-2017.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji bewacyzumabu (produktu leczniczego Avastin®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2015-2017), w którym bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

4.13.1. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Wyniki bez uwzględnienia RSS:

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach I linii leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki z uwzględnieniem RSS:

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach I linii leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Avastin® w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 45
Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	2014	2015	2016
Bez uwzględnienia RSS			
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████

Scenariusz	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	2014	2015	2016
Z uwzględnieniem RSS			
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████

Z uwagi na konsekwencje wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Avastin® w I linii leczenia chorych z mCRC na obecny program lekowy leczenia raka jelita grubego poniżej przedstawiono całkowite koszty inkrementalne płatnika publicznego uwzględniające zastosowanie bewacyzumabu w I i II linii leczenia.

Tabela 46
Wyniki analizy wpływu na budżet – konsekwencje refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego w I i II leczenia chorych z mCR

Linia leczenia	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	2015	2016	2017
Bez uwzględnienia RSS			
I linia	██████████	██████████	██████████
II linia	██████████	██████████	██████████
łącznie	██████████	██████████	██████████
Z uwzględnieniem RSS			
I linia	██████████	██████████	██████████
II linia	██████████	██████████	██████████
łącznie	██████████	██████████	██████████

Uwzględniając wpływ wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w I linii leczenia na obecny program leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się w porównaniu do scenariusza istniejącego o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku przy braku uwzględnienia RSS oraz o ██████████ w 2015 roku, ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku przy uwzględnieniu RSS.

4.13.2. Wniosek końcowy

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Avastin® umożliwi chorym z zaawansowanym rakiem jelita grubego dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która istotnie przedłuży przeżycie całkowite.

Należy podkreślić, że refundacja, obok wpływu na wyrost wydatków płatnika publicznego, wiąże się również ze zmniejszeniem nakładów na leczenie II linii zaawansowanego raka jelita grubego. Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin® jako leczenia I linii w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi od ██████████ w pierwszym roku do ██████████ w trzecim roku refundacji oraz od ██████████ w 2015 roku do ██████████ w 2017 roku, odpowiednio przy braku uwzględnienia RSS oraz przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Należy mieć jednak na uwadze oszczędności płatnika publicznego rzędu ██████████ (bez uwzględnienia RSS), bądź ██████████ (z uwzględnieniem RSS) w latach 2015-2017, wynikające ze zmniejszenia populacji kwalifikującej się do leczenia II linii w ramach obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)“.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji oraz udziałów w rynku [21]

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone w czerwcu 2013 roku w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce. Wybrano ośrodki z różnych województw. Informacje zostały pozyskiwane drogą mailową. Dane dotyczące ekspertów medycznych oraz nazwy ośrodków zostały przedstawione w analizie na stronie 6.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji docelowej oraz udziałów w rynku.

Tabela 47
Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji oraz udziałów w rynku [21]

Parametr	Wartość (min; max)
Szacowanie populacji docelowej	
Procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████████
Procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, kwalifikujących się do chemioterapii I linii	██████████
Procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikowaliby się do leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii leczenia	██████████
Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w I linii leczenia mCRC	
FOLFIRI	██████
FOLFOX-4	██████
CAPEOX (XELOX)	██████
kapecytabina	██████
XELIRI	██████
FOLFOXIRI	██████
LF4	██████
IFL	██████
FOLFOX-6	██████
LVFU2	██████

5.2. Populacja zgodna z charakterystyką produktu leczniczego Avastin®

Produkt leczniczy Avastin® w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml zawierający bewacyzumab (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3]) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie);
- rozsiałym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną; skojarzenie bewacyzumab+kapecytabina wskazane jest u pacjentów, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni);
- nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny);
- zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki (w skojarzeniu z interferonem alfa-2a);
- nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej:
 - w pierwszym rzucie leczenia w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem (u pacjentów z zaawansowaną chorobą (stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO));
 - po pierwszym nawrocie nowotworu wrażliwego na związki platyn w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną;
 - z nawrotem nowotworu opornego na związki platyny u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Poniżej zestawiono wartości oraz źródła danych parametrów wykorzystanych do oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Avastin® może zostać zastosowany. Szczegóły oszacowania znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*, arkusz *Populacja_ChPL*).

Tabela 48
Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20	16 582	16 973	17 364	17 756	[9]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	■				[Wyniki badania ankietowego [21], Tabela 47]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii	■				
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	5 393	5 521	5 649	5 777	kalkulacja

Tabela 49
Rozsiany raki piersi – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50	18 306	18 867	19 429	19 990	[9]
Odsetek chorych nowodiagnozowanych w IV stopniu zaawansowania	■				[36]
Przeciwwskazania do stosowania bewacyzumabu	■				[37]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	2 856	2 943	3 031	3 118	kalkulacja

Tabela 50
Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy raki płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34	21 162	21 311	21 460	21 609	[9]
Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	80%				[38]
Postać zaawansowana (stadium IIIB lub IV)	75%				[39]
Chorzy w stanie ogólnym 0-1, tj. kwalifikujący się do leczenia	93%				[40]
Typ <i>adenocarcinoma</i> u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	40%				[41]

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34	21 162	21 311	21 460	21 609	[9]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C43 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	4 723 (=21 162 × 80% × 75% × 93% × 40%)	4 757 (=21 311 × 80% × 75% × 93% × 40%)	4 790 (=21 460 × 80% × 75% × 93% × 40%)	4 823 (=21 609 × 80% × 75% × 93% × 40%)	kalkulacja

Tabela 51
Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C64	5 215	5 387	5 558	5 729	[9]
Odsetek chorych diagnozowanych w IV stadium choroby	30%				[72]
Odsetek chorych zdiagnozowanych w stadium innym niż IV, u których doszło do przerzutów	30%				[71]
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	■				[42]
Liczba pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	626	646	667	688	kalkulacja

Tabela 52
Nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C48, nabłonkowy C56, C57	3 799	3 846	3 892	3 939	[9, 43]
Odsetek chorych w IIIB lub IIIC stadium zaawansowania	■				[44]
Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania	■				[44]
Chemioterapia karboplatiną i paklitakselem	■				[44]
Brak przeciwwskazania do bewacyzumabu	■				[44]
Odsetek pacjentów platynowrażliwych leczonych II linią leczenia	35,9%				[45]
Odsetek pacjentów platynoopornych leczonych II linią leczenia	29,6%				[45]

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2014	2015	2016	2017	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C48, nabłonkowy C56, C57	3 799	3 846	3 892	3 939	[9, 43]
Odsetek pacjentów platynoopornych leczonych III linią leczenia	13,8%				[45]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C43 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	3 878	3 926	3 973	4 021	kalkulacja

5.3. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}),$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [5] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [22] dla populacji osób dorosłych >61 r. ż. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 53
Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	73,83	[22]
Średni wzrost [cm]	166,91	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,83	kalkulacja

* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych (wiek >61 lat)

5.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 54
Refundowane preparaty zawierające irynotekan, fluorouracyl oraz kwas foliowy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Acidum levofolium	Levofolic®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	1093.0, pochodne i sole kwasu foliowego	58,97	bezpłatne	0	0,2949
	Levofolic®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825		132,68	bezpłatne	0	0,2948
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990885077	28,35		bezpłatne	0	0,2835	
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiol.a 10 ml	5909990885084	141,75		bezpłatne	0	0,5670	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043	51,03		bezpłatne	0	0,1458	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050	74,84		bezpłatne	0	0,1247	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515	28,58		bezpłatne	0	0,1905	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522	85,62		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546	34,24		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713	22,68		bezpłatne	0	0,0756	
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412	106,60	0	0,1066	0	0,1066
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511	21,55	bezpłatne	0	0	0,2155

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Fluorouracilum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528	1018,0, Fluorouracilum	38,56	bezpłatne	0	0,1928
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566		95,26	bezpłatne	0	0,1905
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597		171,23	bezpłatne	0	0,1712
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258		75,98	bezpłatne	0	0,0152
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633		15,30	bezpłatne	0	0,0153
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657		19,12	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		15,30	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,94	bezpłatne	0	0,0159
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		76,49	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,71	bezpłatne	0	0,0148
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,71	bezpłatne	0	0,0154
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,86	bezpłatne	0	0,0149
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		73,76	bezpłatne	0	0,0148

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961		36,29	bezpłatne	0	0,0145
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060		2 064,26	bezpłatne	0	6,8809
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176		249,26	bezpłatne	0	6,2315
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183		683,57	bezpłatne	0	6,8357
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059		21,46	bezpłatne	0	0,5365
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066		49,55	bezpłatne	0	0,4955
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172		281,23	bezpłatne	0	0,5625
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600		168,97	bezpłatne	0	0,5632
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		39,69	bezpłatne	0	0,9923
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		79,38	bezpłatne	0	0,7938
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		198,45	bezpłatne	0	0,6615
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		37,99	bezpłatne	0	0,9498

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]	
Oxaliplatinum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1031.0, Oxaliplatinum	85,05	bezpłatne	0	0,8505	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		136,08	bezpłatne	0	0,9072	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		266,49	bezpłatne	0	0,8883	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162		447,93	bezpłatne	0	0,8959	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247		42,53	bezpłatne	0	0,8506	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254		85,05	bezpłatne	0	0,8505	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381		158,76	bezpłatne	0	0,7938	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852		39,69	bezpłatne	0	0,7938	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869		73,71	bezpłatne	0	0,7371	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291		147,42	bezpłatne	0	0,7371	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		42,53	bezpłatne	0	0	0,8506
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		85,05	bezpłatne	0	0	0,8505

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Capecitabine	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		162,16	bezpłatne	0	0,8108
	Cantaloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991066154		175,20	bezpłatne	0	0,0195
	Cantaloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991066161		1168,02	bezpłatne	0	0,0195
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5055565707531		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5055565707548		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5055565709153		353,81	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456	1006,0, Capecitabine	176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Adamed, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991072971		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991072988		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991050580		170,10	bezpłatne	0	0,0189
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991050597		1 077,30	bezpłatne	0	0,0180
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991004699		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991004736		176,90	bezpłatne	0	0,0197

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
	Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	4037353015395		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg	28 tabl.	4037353015401		165,11	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	4037353015418		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991015657		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991015695		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5907626702606		986,58	bezpłatne	0	0,0164
	Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991069094		147,99	bezpłatne	0	0,0164
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990958184		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990958191		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991055073		175,77	bezpłatne	0	0,0195
	Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991055080		1168,02	bezpłatne	0	0,0195
	Capecitalox, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5902020926399		113,40	bezpłatne	0	0,0126
	Capecitalox, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5902020926405		793,80	bezpłatne	0	0,0132
	Coloxet, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991013646		176,90	bezpłatne	0	0,0197

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
	Coloxet, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991013783		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991011079		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909991011147		353,81	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991011239		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991000448		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Symlođa, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991000455		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Vopecidex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991034047		158,76	bezpłatne	0	0,0176
	Vopecidex, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991034139		1 054,62	bezpłatne	0	0,0176
	Xalvobin, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991017651		158,76	bezpłatne	0	0,0176
	Xalvobin, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991017699		986,58	bezpłatne	0	0,0164
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416		176,90	bezpłatne	0	0,0197
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1 179,36	bezpłatne	0	0,0197

na podstawie [73]

Tabela 55
Refundowane leki stosowane w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (loperamid, megestrol, ondansetron)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF®, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990038220	7,57	7,57	50%	3,79
	Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990744510	45,53	45,53	ryczałt	3,2
	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	10 tabl.	5909990777044	20,89	20,89	ryczałt	3,2
	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg	10 tabl.	5909990777150	29,09	29,09	ryczałt	3,2
	Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	5909990994717	45,53	45,53	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 tabl.	5909990001811	38,69	22,77	ryczałt	19,12
	Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990001910	71,61	45,53	ryczałt	29,28
	Zofran, czopki, 16 mg	2 czop.	5909990810529	68,11	68,11	ryczałt	3,2
	Zofran, syrop, 4 mg/5 ml	50 ml	5909990810611	44,93	22,77	ryczałt	25,36
Megestrolu acetat	Zofran Zydys, liofilizat doustny, 4 mg	10 szt.	5909990887910	38,69	22,77	ryczałt	19,12
	Zofran Zydys, liofilizat doustny, 8 mg	10 szt.	5909990888016	76,15	45,53	ryczałt	33,82
	Cachexan, zawiesina doustna, 40 ml	240 ml	5909990614608	140,7	140,7	ryczałt	6,4
	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990437627	144,24	144,24	ryczałt	6,4

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]
	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909991054519	144,24	144,24	ryczałt	6,4
	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990895977	140,68	140,68	ryczałt	6,4

na podstawie [14]

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Refundowane leki stosowane u chorych z mCRC w ramach I linii leczenia	16
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
Tabela 3 Całkowita liczba dorosłych pacjentów rocznie diagnozowanych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)	19
Tabela 4 Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce.....	20
Tabela 5 Częstość występowania mutacji genu KRAS w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego	21
Tabela 6 Częstość występowania mutacji genu NRAS w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego	22
Tabela 7 Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową	24
Tabela 8 Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2014-2017: wariant podstawowy analizy	24
Tabela 9 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	26
Tabela 10 Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	26
Tabela 11 Zakres przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab: scenariusze analizy	28
Tabela 12 Wielkość przejęcia udziałów w rynku przez bewacyzumab: scenariusze analizy	29
Tabela 13 Przejęcie udziałów w rynku	29
Tabela 14 Udziały uwzględnionych schematów – scenariusz „nowy”, analiza podstawowa	29
Tabela 15 Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Avastin® – scenariusz „nowy” (lata 2014-2016).....	32
Tabela 16 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego	32
Tabela 17 Kalkulacja kosztów bewacyzumabu	33
Tabela 18 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC.....	33
Tabela 19 Dawkowanie i koszty całkowite schematów bez udziału bewacyzumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC.....	35
Tabela 20 Koszty całkowite schematów z udziałem bewacyzumabu stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC	37
Tabela 21 Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych chemioterapii przypadająca na pacjenta	37
Tabela 22 Koszt jednostkowy podania chemioterapii	38
Tabela 23 Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta	39
Tabela 24 Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu.....	40
Tabela 25 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	41
Tabela 26 Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta.....	41
Tabela 27 Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu $\geq 3^*$	44
Tabela 28 Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone szpitalnie	45

Tabela 29 Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych.....	45
Tabela 30 Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone objawowo	46
Tabela 31 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN].....	47
Tabela 32 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta – scenariusz „istniejący” i „nowy”	48
Tabela 33 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta – stan aktualny	49
Tabela 34 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu mechanizmu RSS.....	49
Tabela 35 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego: analiza podstawowa	50
Tabela 36 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Avastin® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	52
Tabela 37 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Avastin® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.....	54
Tabela 38 Zestawienie scenariuszy analizy wpływu na budżet	56
Tabela 39 Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2014-2017: warianty minimalny i maksymalny.....	56
Tabela 40 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	57
Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	59
Tabela 42 Liczba pacjentów, u których nie zostanie zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii w ramach aktualnego programu lekowego	63
Tabela 43 Koszty programu lekowego z zastosowaniem schematu B+FOLFOX-4 w II linii leczenia przypadające na pacjenta z mCRC	63
Tabela 44 Oszczędności dla płatnika publicznego	64
Tabela 45 Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....	67
Tabela 46 Wyniki analizy wpływu na budżet – konsekwencje refundacji bewacyzumabu w ramach programu lekowego w I i II leczenia chorych z mCR	68
Tabela 47 Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji oraz udziałów w rynku [21]	70
Tabela 48 Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	72
Tabela 49 Rozsiany raki piersi – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	72
Tabela 50 Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy raki płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	72
Tabela 51 Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	73
Tabela 52 Nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	73
Tabela 53 Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	75
Tabela 54 Refundowane preparaty zawierające irynotekan, fluorouracyl oraz kwas folinowy.....	76



Tabela 55 Refundowane leki stosowane w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (loperamid, megestrol, ondansetron)	83
---	-----------

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w latach 2005-2011 oraz linia trendu wykorzystana w prognozowaniu zapadalności w kolejnych latach	19
Wykres 2 Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „istniejący”	27
Wykres 3 Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „nowy”	30
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”, bez uwzględnienia RSS	53
Wykres 5 Wpływ refundacji produktu leczniczego Avastin® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	55
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości – wielkość wydatków inkrementalnych (bez uwzględnienia RSS)	58
Wykres 7 Wyniki analizy wrażliwości – wielkość wydatków inkrementalnych (z uwzględnieniem RSS)	60

8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	15
--	-----------

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
2. ATC/DDD Index 2013. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (ostatni dostęp 10.09.2013 r.). http://www.whocc.no/atc_ddd_index
3. Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin® (bewacyzumab), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
4. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E., et al. *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study*. J Clin Oncol. 2007 Oct 20; 25(30):4779-86.
5. Gomułka-Pilat A., Ślęzak B., Pieniżek I., Walczak J. *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2013: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
6. Grothey A., Sargent D., Goldberg RM., Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1209-14.
7. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014: <http://www.nfz.gov.pl/>
8. Karachadzis K., Paradowski L. *Aktualna sytuacja epidemiologiczna nowotworów jelita grubego w Polsce*. Gastroenterologia Polska 2012; 19(2): 64-69. <http://cornetis.pl/arttykul/5628.html>
9. Krajowa Baza Danych Nowotworowych – Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii (stan na dzień 10.09.2013 r.): <http://85.128.14.124/krn/>
10. Krzemieniecki K., Deptuła A., Drosik K., i inni. *Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o.* Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2009; 5; 1: 16-19.
11. Lee E.K., Revil C., Ngoh C.A., Lister J., Kwon J.M., Park M.H. et al. *Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea*. Clin Ther 2012, 34: 1408-1419.
12. Nowacki M.P. *Rak jelita grubego*. W: Onkologia kliniczna. Tom II. Red. Krzakowski M. Wydawnictwo medyczne Borgis, wyd. II popr. 2006: s. 888-911.
13. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.

15. Projekt programu lekowego: „Bewacyzumab. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę *Roche Polska Sp. z o.o.*).
16. Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=218&searched=avastin&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1
17. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
18. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=218&searched=avastin&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1
19. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. (*Tabela IV.3.2 Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe)*).
20. 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 z późn. zm.
21. Wyniki badania ankietowego dotyczące szacowania populacji, określenia praktyki klinicznej oraz udziałów w rynku dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce – czerwiec 2013. Ankieta przeprowadzona na zlecenie *Roche Polska Sp. z o.o.*
22. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankietowanych wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf
23. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok*. Potemski P., Polkowski W., i inni. *Nowotwory układu pokarmowego*. Polska Unia Onkologii: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
24. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 37/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych”).
25. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”).
26. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 50/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
27. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów

- w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
28. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
 29. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 22 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).
 30. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
 31. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
 32. Załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
 33. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
 34. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
 35. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
 36. *Wyniki badania ankietowego dotyczącego mBC (2013 rok)*. Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (*Roche Polska Sp. z o. o.*).
 37. *Opinia Krajowego Konsultanta ds. Patomorfologii (2011 rok)*. Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (*Roche Polska Sp. z o. o.*)
 38. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum).
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf
 39. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–41.
<https://zbadajpluca.gumed.edu.pl/WitoldRzyman.pdf>
 40. Dansin E, Tai CM, Pavlakis N et al.: *Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-small lung cancer (NSCLC): results of the SAiL study (MO19390)*, ECCO/ESMO Congress, 20-24 Sept 2009.
 41. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf

42. Oszacowanie prof. Cezarego Szczylika z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Rok 2009. Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (Roche Polska Sp. z o. o.)
43. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok.* <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
44. Raport dla firmy Roche przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o. o., Zastosowanie Avastinu w terapii raka jajnika: percepcja nowego wskazania, 2012. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę (firmę Roche Polska Sp. z o.o.)
45. Mehta J, Olivares R, Moulard O. Epidemiology projection trends for ovarian cancer (OC) patients by platinum response status in Europe and U.S. ESMO 2012. http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=2867/
46. Basu G, Xiu J, Arguello D. i wsp. Prevalence of KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA and PTEN alterations in colorectal cancer: analysis of a large international cohort of 7186 patients, ASCO GI 2014 poster
47. Krawczyk P, Kowalski D, Genetic and immune factors underlying the efficacy of cetuximab and panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer, *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18 (1): 7–16.
48. Amado R, Wolf M, Peeters M, i wsp. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-1634.
49. Bartczak M, Sałagacka A, Mirowski M, Balcerczak E, Status genu K-RAS jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w raku jelita grubego, *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 2010, vol 60 No 2: 147–156.
50. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T, i wsp. Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR, *Cancer Treatment Reviews* 35 (2009) 262–271.
51. Krasinskas A, EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma, *Pathology Research International* Volume 2011, Article ID 932932.
52. Kruszewski W, Kowara R, Rzepko R, i wsp. K-RAS point mutation, and amplification of C-MYC and C-ERBB2 in colon adenocarcinoma, *Folia Histochemica et Cytobiologica* Vol. 42, No. 3, 2004 pp. 173-179.
53. Pentheroudakis G, Kotoula V, De Roock W i wsp. Biomarkers of benefit from cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer: interaction of EGFR ligand expression with RAS/RAF, PIK3CA genotypes, *BMC Cancer* 2013, 13:49.
54. Stec R, Bodnar L, Charkiewicz R, i wsp. K-Ras gene mutation status as a prognostic and predictive factor in patients with colorectal cancer undergoing irinotecan oxaliplatin-based chemotherapy, *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13:13, 1235–1243.
55. Trzeciak L, Przybyszewska M, Nasierowska-Guttmejer A, i wsp. Mutacje K-RAS i p53 oraz akumulacja białka p53 w rakach jelita grubego, *NOWOTWORY* 2000/ tom 50, zeszyt 1: 21-27.
56. Vaughn C, ZoBell S, Furtado L, i wsp. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS Mutations in Colorectal Cancer, *Genes, Chromosomes & Cancer* 50:307–312 (2011).
57. Wojtkiewicz M, Tokajuk P, Sierko E, Leczenie interferujące z receptorem czynnika wzrostu naskórka (EGFR) u chorych na raka jelita grubego, *ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ* 2010, tom 6, nr 5: 241-254.

58. Er T-K, Chen Ch-Ch, Bujanda L, Herreros-Villanueva M, Current Approaches for Predicting a Lack of Response to Anti-EGFR Therapy in KRAS Wild-Type Patients, *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 591867.
59. de Gramont A, Figuer A, Seymour M. i wsp. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
60. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E i wsp. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.
61. Tebbutt N, Wilson K, GebSKI V, i wsp. Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized, Phase III MAX Study *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-8.
62. Uygun K, Bilici A, Kaya S, i wsp. Xeliri Plus Bevacizumab Compared with Folfiri Plus Bevacizumab as First-Line Setting in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Experiences at Two-Institutions, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14 (4), 2283-2288.
63. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, i wsp. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest, *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-1676.
64. Słomian G, Świętochowska E, Malinowska-Borowska J, i wsp. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer, *Pharmacological Reports* 66 (2014) 902-907.
65. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
66. National Cancer Institute, Colon Cancer Treatment (PDQ®), Stage IV and Recurrent Colon Cancer Treatment, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page9>.
67. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26:2006-2012.
68. Davidov D, Capecitabine and irinotecan as firstline chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer, *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* vol. 16, book 3, 2010, 74-77.
69. Kabbinavar F.F., Schulz J., McCleod M., et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23: 3697-3705.
70. Tournigand Ch, André T, Achille E, i wsp. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study, *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.
71. Wysocki P, Krzemieniecki K, Drosik K, i wsp., Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, tom 6, nr 4, 143-152.
72. Wysocki P, Żołnierek J, Krzemieniecki K, i wsp. Rak nerkowo komórkowy – aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, tom 7, nr 3, 113-118.

-
73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)