

## **ANALIZA EKONOMICZNA**

**PANITUMUMAB , BEWACYZUMAB I CETUKSYMAB  
W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM  
RAKIEM JELITA GRUBEGO U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI  
GENÓW Z RODZINY RAS (TYP DZIKI GENÓW KRAS I NRAS)**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. CEL I UZASADNIENIE METODYKI ANALIZY .....</b>	<b>11</b>
<b>2. ANALIZA KOSZTÓW .....</b>	<b>13</b>
2.1. Podstawowe założenia analizy .....	13
2.2. Dane źródłowe .....	14
2.2.1. Schematy leczenia .....	14
2.2.2. Koszty leków .....	15
2.2.3. Świadczenia związane z terapią .....	17
2.2.4. Sekwencje terapii .....	18
2.2.5. Czas leczenia .....	20
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
<b>3. ANALIZA OPŁACALNOŚCI: PMAB + FOLFOX VS BEV + FOLFOX .....</b>	<b>29</b>
3.1. Podstawowe założenia analizy .....	29
3.2. Dane źródłowe .....	31
3.2.1. Charakterystyka populacji .....	31
3.2.2. Schematy leczenia .....	31
3.2.3. Efektywność interwencji .....	33
3.2.4. Działania niepożądane .....	36
3.2.5. Użyteczności stanów zdrowia .....	37
3.2.6. Koszty .....	37
.....	
.....	
.....	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5. Porównanie z wynikami analizy głównej ..... 51

**4. ANALIZA OPLACALNOŚCI: PMAB + FOLFOX VS CET + FOLFOX .....55**

4.1. Podstawowe założenia analizy ..... 55

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**5. PODSUMOWANIE, WNIOSKI I DYSKUSJA .....59**

**6. BIBLIOGRAFIA .....61**

**7. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....63**

**8. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....65**

**9. ANEKS .....68**

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>BEV</b>	Bewacyzumab
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best supportive care</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CET</b>	Cetuksymab
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost-minimisation analysis</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility analysis</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>FOLFIRI</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)
<b>FOLFOX</b>	Schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>i. v.</b>	Podanie dożylnie ( <i>Intravenous</i> )
<b>KRAS</b>	Gen z rodziny RAS ( <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i> )
<b>mCRC</b>	Przerzutowy rak jelita grubego ( <i>Metastatic colorectal cancer</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NRAS</b>	Gen z rodziny RAS ( <i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i> )

- OS**   Przeżycie całkowite  
(*Overall survival*)
- PFS**   Przeżycie wolne od progresji  
(*Progression-free survival*)
- PMAB**   Panitumumab
- QALY**   Lata życia skorygowane jakością  
(*Quality-adjusted life years*)
- ████████████████████
- VEGF**   Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego  
(*Vascular Endothelial Growth Factor*)

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Niniejsza analiza stanowi uzupełnienie analizy ekonomicznej, w ramach której przeprowadzono porównanie schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX („Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS)”), a jej celem jest ocena kosztów i opłacalności panitumumabu (Vectibix®) w porównaniu z innymi lekami biologicznymi mającymi potencjalne zastosowanie w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC), tj. bewacyzumabem (preparat Avastin®) oraz cetuksymabem (preparat Erbitux®).

Bewacyzumab (BEV) oraz cetuksymab (CET) nie są obecnie refundowane w I linii mCRC, lecz istnieją dowody naukowe uzasadniające możliwość ich finansowania ze środków publicznych w I linii mCRC. Niniejsza analiza ma na celu przedstawienie danych i obliczeń niezbędnych do rzetelnej oceny wspomnianych terapii w odniesieniu do schematu zawierającego panitumumab (PMAB).

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczonych z powodu choroby rozsianej (I linia) w dwóch etapach:

- w pierwszym oszacowano koszty terapii wszystkimi rozważanymi schematami leczenia (schematy zawierające PMAB, BEV, CET, FOLFOX-4, mFOLFOX-6, FOLFIRI), a także koszty leczenia sekwencyjnego, nie odnosząc się do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (analiza kosztów),
- w drugim oceniono opłacalność schematu PMAB + FOLFOX względem alternatywnych schematów: BEV + FOLFOX oraz CET + FOLFOX, odnosząc dane o kosztach leczenia do uzyskiwanych efektów zdrowotnych które zostały ocenione w ramach analizy efektywności klinicznej (analiza opłacalności).

**Analiza kosztów** polegała na ocenie kosztów poszczególnych terapii w horyzoncie 1 cyklu lub 4 tygodni leczenia, a także w horyzoncie dłuższym uwzględniającym możliwość zastosowania 3 kolejnych linii leczenia. Przy ocenie kosztów na cykl / 4 tygodnie uwzględniono zarówno koszty leków, jak i ich podania oraz monitorowania terapii. W ocenie kosztów sekwencji leczenia ograniczono się wyłącznie do kosztów leków (budżet na refundację). Dane dotyczące czasu stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnych linii terapeutycznych uzyskano z badań klinicznych.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na sposób finansowania porównywanych schematów (program lekowy lub chemioterapia) wyniki dla obu perspektyw są identyczne.



**Analizę opłacalności** przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX) oraz analizy minimalizacji kosztów (PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX), w zależności od występowania różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi schematami.

Analizę kosztów-użyteczności dla porównania PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX przeprowadzono z wykorzystaniem symulacyjnego modelu markowa dostarczonego przez Zamawiającego, zbudowanego na podstawie jedyne go bezpośredniego badania porównującego rozważane schematy (badanie PEAK) i dostosowanego w ramach niniejszego opracowania do warunków polskich. Struktura i zasada działania modelu są identyczne jak w przypadku modelu wykorzystanego w analizie głównej (dla porównania PMAB + FOLFOX vs FOLFOX). Pacjenci w modelu poruszają się między stanami zdrowia w cyklach dwutygodniowych, po progresji choroby po pierwszej linii terapii u pacjentów jest możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia, a po progresji choroby po terapii II linii pacjenci leczeni są za pomocą BSC (*best supportive care*). Przejścia między stanami modelu dokonują się na podstawie prawdopodobieństw wyznaczonych z krzywych przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) z badania PEAK. Wykorzystany model poddano walidacji zewnętrznej i konwergencji. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, ze względu na charakter uwzględnionych kosztów wyniki z obu perspektyw są identyczne. Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, leków stosowanych w II linii terapii, diagnostyki, monitorowania terapii, działań niepożądanych, resekcji przerzutów, terapii BSC oraz leczenia u schyłku życia. Wszystkie podstawowe założenia dotyczące modelu (wartości użyteczności, koszty związane z terapią) są identyczne jak w analizie głównej (porównanie PMAB + FOLFOX vs FOLFOX).

Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono koszty leczenia pacjenta, oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe dla panitumumabu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł. [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów dla porównania PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX przeprowadzona została na podstawie braku dowodów na różnice między tymi terapiami. Dla obu schematów wyznaczono całkowite koszty leczenia przy założeniu średniego czasu terapii z zastosowaniem antyEGFR w I linii, uwzględniające koszty leków, ich podania oraz monitorowania terapii. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, ze względu na charakter uwzględnionych kosztów wyniki z obu perspektyw są identyczne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



**Analiza kosztów**

[Redacted text block]

**Analiza opłacalności**

**PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX**

[Redacted text block]

**PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza kosztów**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza opłacalności**

**PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX**

[Redacted text block]

**PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX**

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

## 1. CEL I UZASADNIENIE METODYKI ANALIZY

Niniejsza analiza stanowi uzupełnienie analizy ekonomicznej, w ramach której przeprowadzono porównanie schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX („Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS)”) [2, 3], a jej celem jest ocena kosztów i opłacalności panitumumabu (Vectibix®) w porównaniu z innymi lekami biologicznymi mającymi potencjalne zastosowanie w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC), tj. bewacyzumabem (preparat Avastin®) oraz cetuksymabem (preparat Erbitux®).

Bewacyzumab (BEV) oraz cetuksymab (CET) nie są obecnie refundowane w I linii mCRC, lecz istnieją dowody naukowe uzasadniające możliwość ich finansowania ze środków publicznych w I linii mCRC. Niniejsza analiza ma na celu przedstawienie danych i obliczeń niezbędnych do rzetelnej oceny wspomnianych terapii w odniesieniu do schematu zawierającego PMAB.

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczonych z powodu choroby rozsianej (I linia) w dwóch etapach:

- w pierwszym oszacowano koszty terapii wszystkimi rozważanymi schematami leczenia (PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX, CET + FOLFOX), a także koszty leczenia sekwencyjnego, nie odnosząc się do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (analiza kosztów),
- w drugim oceniono opłacalność schematu PMAB + FOLFOX względem alternatywnych schematów: BEV + FOLFOX oraz CET + FOLFOX, odnosząc dane o kosztach leczenia do uzyskiwanych efektów zdrowotnych które zostały ocenione w ramach analizy efektywności klinicznej (analiza opłacalności).

Analizę opłacalności poprzedzono analizą efektywności klinicznej [4], w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo PMAB + FOLFOX w porównaniu z BEV + FOLFOX oraz CET + FOLFOX stosowanymi w I linii mCRC.

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, pierwszorzędowy punkt końcowy badania PEAK [5–11]) u pacjentów z dzikim genem RAS stosujących leczenie PMAB + mFOLFOX-6 w porównaniu do pacjentów stosujących schemat BEV + mFOLFOX-6 (mediany: 13,0 mies. vs 10,1 mies.; HR = 0,66 [0,46; 0,95]). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, przeżycia całkowitego (OS), mediana całkowitego przeżycia dla pacjentów z dzikim genem RAS wynosiła 41,3 mies. w grupie PMAB + mFOLFOX-6 względem 28,8 mies. w grupie BEV + mFOLFOX-6 (HR = 0,63 [0,39; 1,02]). Zaobserwowana różnica z wyraźnym trendem na korzyść PMAB nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, jednak analiza przeprowadzona została w momencie, gdy w ramieniu PMAB + mFOLFOX-6 zmarło poniżej 50%

pacjentów. Prawdopodobnym jest, że analiza przeżycia w dłuższym okresie obserwacji wykaże istotną statystycznie różnicę na korzyść PMAB + mFOLFOX-6.

W przypadku porównania PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie wyników badania PRIME [12] (porównującego PMAB + FOLFOX-4 i FOLFOX-4) oraz badania OPUS [13–16] (porównującego CET + FOLFOX-4 i FOLFOX-4). Przeprowadzone porównanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 i CET + FOLFOX-4 w zakresie PFS i OS.

Wobec powyższych argumentów, wskazujących na różnice w skuteczności **PMAB + FOLFOX** i **BEV + FOLFOX** wpływające na jakość życia pacjentów, opłacalność schematu PMAB + FOLFOX względem schematu BEV + FOLFOX oceniono z wykorzystaniem **analizy kosztów-użyteczności** (CUA) opartej na symulacjach przebiegu rozważanej jednostki chorobowej. Dla porównania **PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX**, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu schematów, przeprowadzono **analizę minimalizacji kosztów** (CMA).

## 2. ANALIZA KOSZTÓW

### 2.1. Podstawowe założenia analizy

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe założenia analizy kosztów.

Tabela 1.  
Podstawowe założenia analizy kosztów

Kategoria	Założenia analizy
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC)
Porównywane interwencje	Sekwencje schematów chemioterapii I, II i III linii mCRC z zastosowaniem PMAB, CET, BEV, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, AFL (afibercept) <sup>b</sup>
Technika analityczna	Zestawienie średnich kosztów terapii dla zdefiniowanych schematów (na cykl/4 tygodnie terapii) i kosztów możliwych sekwencji leczenia
Perspektywa analizy	NFZ, NFZ + pacjenci <sup>a</sup>
Horyzont czasowy	Cykl chemioterapii, 4 tygodnie chemioterapii, w analizie kosztów sekwencji horyzont nie został określony, przy czym średni czas sekwencji trzech linii chemioterapii przy przyjętych założeniach nie przekracza 3 lat
Średni czas leczenia –analiza sekwencji	I linia: BEV + FOLFOX, PMAB + FOLFOX -w oparciu o dane z badania PEAK, CET + FOLFOX – założono identyczny czas jak dla PMAB + FOLFOX, pozostałe schematy: założenia własne; II, III linia: badania kliniczne dla II/III linii terapii mCRC, założenia własne
Wyniki ekonomiczne	Koszty
Kategorie kosztowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszty leków</li> <li>• koszty diagnostyki i monitorowania terapii</li> <li>• koszty podania leków</li> <li>• koszty dodatkowych testów genetycznych</li> </ul>
Dyskontowanie	Nie uwzględniono ze względu na relatywnie krótki horyzont czasowy i brak modelowania

a) wyniki z perspektywy NFZ + pacjent jest identyczny z wynikiem z perspektywy NFZ w zakresie kosztów uwzględnionych w analizie,  
b) nie uzyskano danych o kosztach AFL, analizy uwzględniające ten lek można przeprowadzić po wprowadzeniu odpowiednich parametrów kosztowych do aplikacji obliczeniowej, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono żadnych wyników dla tej interwencji

W analizie kosztów oceniano wyłącznie finansowe i ściśle związane z chemioterapią aspekty leczenia. Nie uwzględniono wyników klinicznych, takich jak czas do progresji czy przeżycie całkowite. Interpretacja przedstawionych w ramach analizy kosztów wyników powinna być każdorazowo przeprowadzana w kontekście wyników klinicznych dla poszczególnych opcji leczenia. W szczególności – w analizie głównej wykazano przewagę skuteczności schematu PMAB + FOLFOX nad schematem FOLFOX a w niniejszym opracowaniu, w ramach analizy kosztów-użyteczności – przewagę PMAB + FOLFOX nad BEV + FOLFOX. Analiza kosztów, choć abstrahuje od parametrów efektywności, powinna być jednak interpretowana w nawiązaniu do tych czynników.

## 2.2. Dane źródłowe

### 2.2.1. Schematy leczenia

Dostępne opcje terapeutyczne dla pacjentów z mCRC obejmują schematy leczenia uwzględniające następujące leki:

- Panitumumab (PMAB),
- Bewacyzumab (BEV),
- Cetuksymab (CET),
- Aflibercept (AFL),
- Schematy chemioterapii oparte na oksaliplatynie (FOLFOX-4, mFOLFOX-6, CAPOX, por. Tabela 3),
- Schematy chemioterapii oparte na irynotekanie (FOLFIRI, por. Tabela 3).

Tabela 2.  
Schematy dawkowania leków uwzględnionych w analizie

Schemat	Dawka	Częstość podawania
PMAB + FOLFOX (I linia) PMAB + FOLFIRI (II linia) PMAB w monoterapii (III linia)	PMAB: 6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h FOLFOX, FOLFIRI jak w Tabela 3	14 dni
BEV + FOLFOX/FOLFIRI (I-II linia leczenia)	5 lub 10 mg/kg FOLFOX, FOLFIRI jak w Tabela 3	14 dni
	7,5 lub 15 mg/kg FOLFOX, FOLFIRI jak w Tabela 3	21 dni
CET + FOLFOX (I linia) CET + FOLFIRI CET w monoterapii (III linia)	Pierwsze podanie 400 mg/m <sup>2</sup> , kolejne podania: 250 mg/m <sup>2</sup> FOLFOX, FOLFIRI jak w Tabela 3	7 dni
AFL + FOLFIRI (II linia)	4 mg/kg FOLFIRI jak w Tabela 3	14 dni

Tabela 3.  
Schematy leczenia uwzględnione w analizie – chemioterapia

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup>	14	1	1
	Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup>		2	1
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup>		2	1
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup>		2	1
mFOLFOX-6	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup>	14	1	1
	Folinian wapniowy	400 mg/m <sup>2</sup>		1	1
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup>		1	1
	Fluorouracyl	2 400 mg/m <sup>2</sup>		1-2	1

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień
CAPOX	Kapecytabina	925 mg/m <sup>2</sup>	21	14	2
	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup>		1	1
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup>	14	1	1
	Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup>		2	1
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup>		2	1
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup>		2	1

Schemat FOLFOX występuje w literaturze w wielu wariantach [17], w badaniach klinicznych w których oceniano panitumumab stosowano schematy FOLFOX-4 oraz mFOLFOX-6 (Tabela 3). Zgodnie z opinią prof. Lucjana Wyrwicza, specjalisty z dziedziny gastroenterologii onkologicznej, dotychczas nie ustalono bezspornie schematu chemioterapii opartej na oksaliplatynie jaki powinien być łączony z lekami enty-EGFR [18].

Podanie schematu FOLFOX-4 wymaga hospitalizacji chorego, podczas gdy schemat mFOLFOX-6 może być podawany w warunkach ambulatoryjnych z użyciem automatycznych infuzorów. Wg opinii profesora w praktyce klinicznej powinien być preferowany schemat ambulatoryjny [18]. Schemat ten wiązał się będzie z niższymi kosztami podania (ambulatorium vs hospitalizacja).

W badaniu PRIME porównującego PMAB + FOLFOX vs FOLFOX zastosowano schemat FOLFOX-4, podczas gdy w badaniu PEAK, porównującym PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX – schemat mFOLFOX6.

### 2.2.2. Koszty leków

Dawki poszczególnych leków określono zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych. Przyjęto standardowe założenia, że przeciętna masa ciała pacjenta to 70 kg, a powierzchnia ciała to 1,73 m<sup>2</sup>.

W niniejszej analizie uwzględniono ceny leków obowiązujące od stycznia 2014 r. [19], podczas gdy w analizie głównej [2] wykorzystano ceny obowiązujące w grudniu 2013 r. [20], z uwzględnieniem 5% marży hurtowej (obowiązującej od stycznia 2014 r.; w 2013 r. obowiązywała 6% marża hurtowa). Ceny PMAB, BEV i CET w obu przypadkach są identyczne, różnice występują natomiast w kosztach substancji składowych schematów FOLFOX i FOLFIRI. Wspomniane różnice w cenach pozostają jednak bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Porównanie cen poszczególnych preparatów zamieszczone zostało w Aneksie (rozdz. 9).

W analizie kosztów pominięto straty leków, natomiast w analizie kosztów-użyteczności, ze względu na specyfikę dostosowanego modelu, straty te zostały uwzględnione (por. rozdział 3.2.6.1). Na podstawie danych z badań PEAK i PRIME można szacować, że przeciętne straty leku przy założeniu pewnej

tolerancji przy ustalaniu faktycznej dawki (rezygnacja z otwierania nowego opakowania leku w przypadku wykorzystania bardzo niewielkiej jego części) wynoszą ok. 4-5%.

CET podawany jest 1 raz w tygodniu, a więc 2 razy na cykl. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie zużycie przeciwciał monoklonalnych na 1 podanie (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Zużycie leków na podanie: panitumumab, bewacyzumab i cetuksymab

	PMAB	BEV		CET	
		dawka 5 mg/kg	dawka 10 mg/kg	1. podanie	kolejne podania
Zużycie na 1 podanie (mg)	420	350	700	692	433

Uwzględniono 2 różne schematy podawania leków wchodzących w skład kombinacji FOLFOX, tj. schemat FOLFOX-4 stosowany w badaniu PRIME i wymagający dwudniowej hospitalizacji pacjenta oraz mFOLFOX-6, zastosowany w badaniu PEAK, który dzięki wykorzystaniu infuzorów automatycznych może być podawany w trybie ambulatoryjnym. Założenia dotyczące podania schematu FOLFIRI przyjęto jak w analizie głównej.

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono ceny preparatów zawierających panitumumab, bewacyzumab i cetuksymab. W Tabeli 6 zestawiono koszty schematów FOLFOX-4, mFOLFOX-6 i FOLFIRI przypadające na cykl terapii (dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w Tabeli 3, ceny poszczególnych preparatów przedstawione zostały w aneksie – rozdział 9).

**Tabela 5.**  
Cena za opakowanie panitumumabu, bewacyzumabu i cetuksymabu

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka na podanie	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Vectibix®	Panitumumab	6 mg/kg	1 fio ka a 5 ml	████████	████████
Avastin®	Bewacyzumab	5 mg/kg	1 fio ka a 4 ml	1 387,80 zł	1 457,19 zł
Erbix®	Cetuksymab	250 mg/ m <sup>2a</sup>	1 fio ka a 20 ml	853,20 zł	895,86 zł

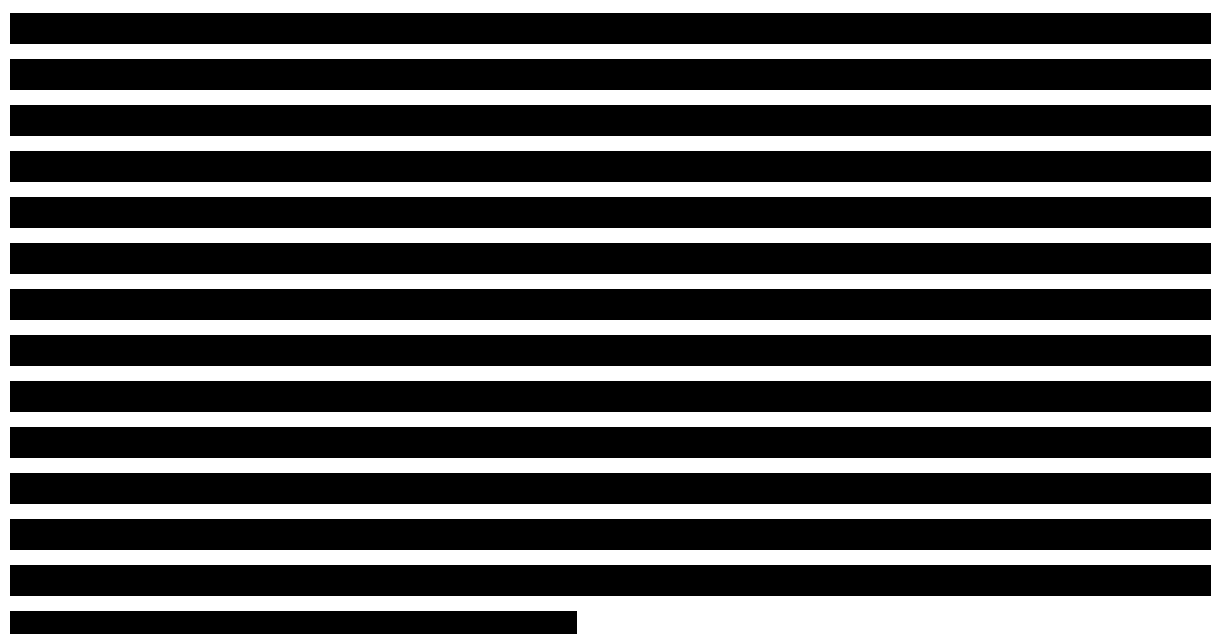
a) Przy pierwszym podaniu leku dawka to 400 mg/m<sup>2</sup>

**Tabela 6.**  
Koszty jednostkowe schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja czynna	Koszt na cykl terapii	Koszt łączny na cykl terapii
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	117,95 zł	304,44 zł
	Folinian wapniowy	133,59 zł	
	Fluorouracyl (400 mg/m <sup>2</sup> )	21,16 zł	
	Fluorouracyl (600 mg/m <sup>2</sup> )	31,74 zł	



Schemat	Substancja czynna	Koszt na cykl terapii	Koszt łączny na cykl terapii
mFOLFOX-6	Oksaliplatyna	117,95 zł	325,60 zł
	Folinian wapniowy	133,59 zł	
	Fluorouracyl (400 mg/m <sup>2</sup> )	10,58 zł	
	Fluorouracyl (2 400 mg/m <sup>2</sup> )	63,48 zł	
CAPOX	Kapecytabina	1 393,22 zł	1 573,61 zł
	Oksaliplatyna	180,39 zł	
FOLFIRI	Irynotekan	227,99 zł	414,49 zł
	Folinian wapniowy	133,59 zł	
	Fluorouracyl (400 mg/m <sup>2</sup> )	21,16 zł	
	Fluorouracyl (600 mg/m <sup>2</sup> )	31,74 zł	



### 2.2.3. Świadczenia związane z terapią

W analizie kosztów przeprowadzonej w horyzoncie 1 cyklu leczenia lub 4 tygodni terapii, a także w analizach opłacalności uwzględniono koszty leków, koszty ich podania oraz koszty monitorowania terapii. W analizie kosztów sekwencji leczenia przedstawiono tylko koszty leków ze względu na różnice pomiędzy czasem podania leków a czasem realizacji pozostałych świadczeń (czas leczenia może być krótszy niż czas do progresji i włączenia kolejnej linii terapii).

W Tabeli 7 zestawiono pozostałe koszty uwzględnione w analizie. Przyjęte założenia są identyczne jak w przypadku analizy głównej. W przypadku schematu CET + FOLFOX, który nie był uwzględniony w analizie głównej, i który wymaga rozliczenia 2 podań CET, przyjęto, że na cykl terapii składa się 1 świadczenie podania CET i FOLFOX (odpowiednio: 2 dni hospitalizacji w przypadku zastosowania

FOLFOX-4 lub 1 wizyta ambulatoryjna w przypadku zastosowania mFOLFOX-6) oraz 1 wizyta ambulatoryjna, w ramach której realizowane jest 2. podanie CET.

**Tabela 7.**  
**Pozostałe koszty**

Kategoria kosztów		Koszt jednostkowy	Częstość naliczania kosztu
Diagnostyka i monitorowanie – PMAB		123 zł	Co cykl (2 tygodnie)
Dodatkowe badania diagnostyczne – PMAB/CET <sup>a</sup>		478 zł <sup>b</sup>	Jednorazowo (w 1. cyklu modelu)
Diagnostyka i monitorowanie – BEV		90 zł	Co cykl (2 tygodnie)
Podanie leku –PMAB/BEV	W schemacie FOLFOX-4	936 zł	Co cykl (2 tygodnie)
	W schemacie mFOLFOX-6	104 zł	Co cykl (2 tygodnie)
Podanie leku – CET	W schemacie FOLFOX-4	1040 zł	Co cykl (2 tygodnie)
	W schemacie mFOLFOX-6	208 zł	Co cykl (2 tygodnie)

a) zgodnie z danymi o kosztach badań genetycznych średni koszt przeprowadzenia pełnych testów diagnostycznych (KRAS + NRAS) jest o 478 zł wyższy niż koszt testów genetycznych przeprowadzanych w ramach aktualnie realizowanego programu lekowego

b) koszt naliczany wyłącznie pacjentom leczonym PMAB + FOLFOX lub CET + FOLFOX; uwzględniona konieczność wykonania badań u wszystkich pacjentów bez względu na status RAS (czyli u 1/46,7% pacjentów uwzględnionych w analizie - 46,7% pacjentów z dzikim genem RAS (kwalifikujących się do terapii PMAB) wg danych z badania PRIME)

#### 2.2.4. Sekwencje terapii

W analizie kosztów porównane zostały sekwencje prowadzenia chemioterapii. Przeprowadzone w ramach tej analizy obliczenia mają charakter poglądowy, ponieważ koszty prowadzenia leczenia z zastosowaniem poszczególnych sekwencji należy każdorazowo oceniać w kontekście efektywności zastosowanych leków. Należy równocześnie zaznaczyć, że ocena sekwencji chemioterapii analizowana była niezależnie od przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności, w ramach której wyniki wyznaczono w oparciu o badanie PEAK, w którym zakres stosowanych opcji leczenia został ściśle określony (opis w rozdziale 3.2.3.3).

Dopuszczalne sekwencje chemioterapii stosowanej u pacjentów z mCRC określono w oparciu o istniejący program leczenia raka jelita grubego przy założeniu rozszerzenia tego programu o możliwość zastosowania w I linii preparatów z grupy przeciwciał monoklonalnych.

W analizie uwzględniano wyłącznie sekwencje leków z wykorzystaniem schematów FOLFOX, CAPOX i FOLFIRI oraz PMAB, BEV lub CET.

Obecnie, w zakresie wyróżnionych terapii, możliwe sekwencje prowadzenia leczenia obejmują następujące kombinacje:

- FOLFOX/CAPOX → FOLFIRI → PMAB,
- FOLFOX/CAPOX → FOLFIRI → CET,
- FOLFIRI → FOLFOX/CAPOX → PMAB,
- FOLFIRI → FOLFOX/CAPOX → CET,
- FOLFIRI → BEV + FOLFOX → PMAB,
- FOLFIRI → BEV + FOLFOX → CET,

przy czym w każdym przypadku możliwe jest skrócenie wymienionych wyżej ścieżek przez ograniczenie ich do podania tylko I lub tylko I i II linii chemioterapii.

Objęcie refundacją PMAB w I linii chemioterapii przy zachowaniu pozostałych zapisów programu lekowego w obecnym kształcie rozszerzy wskazany zakres o jedną tylko sekwencję:

- PMAB + FOLFOX → FOLFIRI.

Objęcie refundacją BEV i CET w I linii chemioterapii przy zachowaniu pozostałych zapisów programu lekowego w obecnym kształcie pozwoli ponadto na zastosowanie dodatkowo maksymalnie następujących sekwencji (przy założeniu refundacji BEV i CET w I linii zarówno ze schematem FOLFOX, jak i FOLFIRI):

- CET + FOLFOX → FOLFIRI,
- CET + FOLFIRI → FOLFOX/CAPOX,
- CET + FOLFIRI → BEV + FOLFOX,
- BEV + FOLFOX → FOLFIRI → PMAB,
- BEV + FOLFOX → FOLFIRI → CET,
- BEV + FOLFIRI → FOLFOX/CAPOX → PMAB,
- BEV + FOLFIRI → FOLFOX/CAPOX → CET.

Optymalizacja możliwości terapii pacjentów z mCRC, przy założeniu udostępnienia leków innowacyjnych w I linii chemioterapii, może wymagać modyfikacji obowiązującego programu lekowego również w zakresie terapii dopuszczonych po niepowodzeniu I linii chemioterapii. Przy obecnych zapisach, rozpoczęcie leczenia mCRC od zastosowania schematu PMAB + FOLFOX lub CET + FOLFOX ogranicza możliwość prowadzenia II linii chemioterapii wyłącznie do zastosowania schematu FOLFIRI. Umożliwienie pacjentom leczonym z zastosowaniem schematów antyEGFR + FOLFOX terapii z zastosowaniem BEV w II linii może wymagać uwzględnienia możliwości stosowania BEV w schemacie z FOLFIRI. W kontekście rozważanych zmian w obowiązującym programie lekowym można ponadto rozważyć możliwość wyboru w miejsce schematu BEV + FOLFOX-4 (jedyna dopuszczona obecnie kombinacja BEV i schematu z rodziny FOLFOX) również schematu BEV + mFOLFOX-6, który dzięki możliwości podania w trybie ambulatoryjnym pozwoli na oszczędności w zakresie kosztów podania leków.

Zmiana w zakresie programu lekowego umożliwiająca zastosowanie w II linii chemioterapii schematu BEV + FOLFIRI równocześnie z rozszerzeniem zakresu terapii dostępnych w I linii pozwoli na zastosowanie kolejnych 2 sekwencji leczenia:

- PMAB + FOLFOX → BEV + FOLFIRI,
- CET + FOLFOX → BEV + FOLFIRI.

Alternatywnym rozwiązaniem, umożliwiającym zwiększenie dostępu pacjentów do leków innowacyjnych jest wprowadzenie do refundacji afliberceptu w schemacie z FOLFIRI w II linii chemioterapii. W takiej sytuacji, u chorych z populacji docelowej można byłoby zastosować 2 kolejne sekwencje leków:

- PMAB + FOLFOX → AFL + FOLFIRI,
- CET + FOLFOX → AFL + FOLFIRI,
- BEV + FOLFOX → AFL + FOLFIRI,
- BEV + FOLFOX → AFL + FOLFIRI → PMAB,
- BEV + FOLFOX → AFL + FOLFIRI → CET,

Ze względu na brak danych o cenie afliberceptu, sekwencje te nie zostały uwzględnione w dokumencie tekstowym, można natomiast, po wprowadzeniu kosztów leku w skoroszybie obliczeniowym, określić koszty również dla tych wyżej wymienionych sekwencji.

Dodatkowo, w pliku obliczeniowym, uwzględniono uzupełniająco możliwość zastosowania w II linii chemioterapii również schematu PMAB + FOLFIRI, CET + FOLFOX oraz CET + FOLFIRI. Schematy te mogły by być zastosowane po schematach FOLFIRI lub BEV + FOLFIRI (schemat CET + FOLFOX) lub FOLFOX/CAPOX, BEV + FOLFOX (pozostałe schematy).

W pliku obliczeniowym uwzględniono ponadto możliwość zastosowania PMAB po CET lub CET po PMAB w schematach właściwych dla konkretnych linii chemioterapii.

Ze względu na fakt, że CAPOX i FOLFOX stosowane samodzielnie pełnią w chemioterapii podobną rolę, w dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki dla schematów z kombinacją FOLFOX, która jest podstawową kombinacją uwzględnioną w analizie głównej.

W ramach przeprowadzonej analizy kosztów sekwencji leczenia uwzględnione zostały wyłącznie koszty leków. Ponieważ koszt leków w przypadku FOLFOX-4 i mFOLFOX-6 jest bardzo zbliżony (304 zł dla FOLFOX-4 i 326 zł dla mFOLFOX-6), w obliczeniach, których wyniki przedstawiono w dalszych rozdziałach przyjęto, że leki stosowane są tylko w schemacie FOLFOX-4, tj. zgodnie z uwzględnionym obecnie w programie dawkowaniem dla schematu BEV + FOLFOX i zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie głównej. W aplikacji obliczeniowej można przeprowadzić obliczenia przy założeniu zastosowania alternatywnej kombinacji leków w schemacie FOLFOX.

## 2.2.5. Czas leczenia

Określenie kosztów sekwencji leczenia wymaga ustalenia liczby cykli terapii podawanych w poszczególnych liniach leczenia. Dane te uzyskano z odpowiednich badań klinicznych, co opisano szczegółowo w dalszej części rozdziału.

### I linia chemioterapii

Liczbę cykli chemioterapii I linii dla PMAB + FOLFOX i BEV + FOLFOX oszacowano w oparciu o dane z badania PEAK. Średnią liczbę cykli terapii w tych schematach określono na podstawie mediany liczby cykli, przy założeniu, że czas leczenia ma rozkład wykładniczy. Ze względu na fakt, że dostępne dane dotyczące czasu leczenia z badania PEAK dotyczą pacjentów z populacji z genem dzikim KRAS

(możliwość występowania mutacji w pozostałych genach RAS), czas leczenia w ramieniu PMAB + FOLFOX został przeskalowany z wykorzystaniem proporcji czasu terapii w populacji z genem dzikim KRAS i w z populacji z genami dzikimi RAS w badaniu PRIME (wyższa skuteczność schematu PMAB + FOLFOX w populacji z genami dzikimi RAS niż w populacji z genem dzikim KRAS powinna się wiązać z dłuższym czasem podawania leku I linii).

Przyjęto, że średnia liczba cykli w schemacie CET + FOLFOX jest identyczna ze średnią liczbą cykli w schemacie PMAB + FOLFOX.

W obliczeniach dla BEV + FOLFOX pominięto element przeskalowania o zużycie w populacji z genami dzikimi RAS, ponieważ brak mutacji w zakresie tych genów nie jest wymagany przy zastosowaniu BEV i wydaje się nie wpływać na skuteczność tej terapii.

Na podstawie wyników badania PRIME przyjęto, że liczba cykli chemioterapii FOLFOX jest taka sama, jak liczba cykli chemioterapii PMAB + FOLFOX.

Przyjęto ponadto, że liczba cykli w chemioterapii z zastosowaniem FOLFIRI jest każdorazowo taka sama, jak liczba cykli w analogicznym do niego schemacie z zastosowaniem FOLFOX (założenie o zbliżonej skuteczności obu podstawowych kombinacji lekowych). Dodatkowo przyjęto, że liczba cykli w schemacie CAPOX jest równa 2/3 liczby cykli w schemacie FOLFOX (cykl CAPOX trwa 3 tygodnie, podczas gdy cykl FOLFOX: 2 tygodnie, oba schematy wydają się mieć zbliżoną skuteczność).

Określenie czasu trwania leczenia poszczególnymi schematami w uwzględnionych w analizie wariantach obliczeń wraz z informacją o przyjętych założeniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Liczba cykli chemioterapii –I linia - wariant podstawowy – podstawowe dane z badania PEAK

Schemat	Liczba cykli		Założenie
	Mediana	Średnia	
PMAB + FOLFOX (KRAS)	12,0	17,3 <sup>a</sup>	Dane z badania PEAK, liczba cykli PMAB
PMAB + FOLFOX (RAS)	-	19,0 <sup>a</sup>	Średnia w populacji KRAS x 1,1 (proporcja cykli w populacji RAS-dziki/KRAS-dziki w badaniu PRIME)
CET + FOLFOX (RAS)	-	19,0 <sup>a</sup>	Założenie: CET + FOLFOX = PMAB + FOLFOX
CET + FOLFIRI (RAS)	-	19,0	Założenie: CET + FOLFIRI = CET + FOLFOX
BEV + FOLFOX	12,0	17,3 <sup>a</sup>	Dane z badania PEAK, liczba cykli BEV
BEV + FOLFIRI	-	17,3	Założenie: BEV + FOLFIRI = BEV + FOLFOX
FOLFOX	-	19,0	Założenie: FOLFOX = PMAB + FOLFOX (jak w badaniu PRIME)
FOLFIRI	-	19,0	Założenie: FOLFIRI = FOLFOX
CAPOX		12,7	Założenie: CAPOX = 2/3 FOLFOX

a) obliczone na podstawie mediany, przy założeniu, że czas leczenia ma rozkład wykładniczy

Alternatywnie określono czas leczenia przy zastosowaniu poszczególnych schematów w oparciu o dane z badania FIRE porównującego BEV + FOLFIRI z CET + FOLFIRI. Przyjęto, że czas stosowania CET + FOLFOX jest równy czasowi stosowania CET + FOLFIRI a także, że średni czas stosowania schematów z zastosowaniem PMAB i CET jest taki sam. Podobnie jak w przypadku obliczeń opartych o dane z badania PEAK wykorzystano dane o medianach liczby podanych cykli (przy założeniu, że czas leczenia ma rozkład wykładniczy), a także zastosowano przeskalowanie zużycia anty-EGFR dla populacji RAS zgodnie z proporcją z badania PRIME. Przyjęto też analogiczne założenia dotyczące określenia czasu leczenia schematami FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX i schematami skojarzonymi (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Liczba cykli chemioterapii –I linia - analiza wrażliwości – podstawowe dane z badania FIRE**

Schemat	Liczba cykli		Założenie
	Mediana	Średnia	
<b>CET + FOLFIRI (KRAS)</b>	13,7	19,8 <sup>a</sup>	Dane z badania FIRE, mediana liczby cykli CET+FOLFIRI na podstawie liczby miesięcy terapii CET
<b>CET + FOLFIRI (RAS)</b>	-	21,7	Średnia w populacji KRAS x 1,1 (proporcja cykli w populacji RAS-dziki/KRAS-dziki w badaniu PRIME)
<b>CET + FOLFOX (RAS)</b>	-	21,7	Założenie: CET + FOLFOX = CET + FOLFIRI
<b>BEV + FOLFIRI</b>	15,0	21,6 <sup>a</sup>	Dane z badania FIRE, mediana liczby cykli BEV+FOLFIRI na podstawie liczby miesięcy terapii BEV
<b>BEV + FOLFOX</b>	-	21,6	Założenie: BEV + FOLFOX = BEV + FOLFIRI
<b>PMAB + FOLFOX</b>	-	21,7	Założenie: PMAB + FOLFOX = CET + FOLFOX
<b>FOLFOX</b>	-	21,7	Założenie: FOLFOX = PMAB + FOLFOX (jak w badaniu PRIME)
<b>FOLFIRI</b>		21,7	Założenie: FOLFIRI = FOLFOX
<b>CAPOX</b>		21,7	Założenie: CAPOX = 2/3 FOLFOX

a) Obliczone na podstawie mediany, przy założeniu, że czas leczenia ma rozkład wykładniczy

## II i III linia chemioterapii

Czas leczenia dla poszczególnych schematów stosowanych w II linii chemioterapii określono analogicznie jak w głównej analizie ekonomicznej (założenia przyjęte w dostosowywanym modelu). Założenie te zostały oparte o wyniki badań dla schematów II linii chemioterapii mCRC (badania Peeters 2010 [21] i Giantonio 2007 [22]). Liczba cykli chemioterapii terapii w uwzględnionym uzupełniająco w analizie schemacie aflibercept (AFL) + FOLFIRI określono na podstawie badania Cutsem 2012 [23]. Podobnie jak w przypadku I linii chemioterapii przyjęto, że liczba cykli w schemacie CAPOX to 2/3 liczby cykli w schemacie FOLFOX (por. rozdział 0).

**Tabela 10.**  
**Liczba cykli chemioterapii — II linia**

Schemat	Liczba cykli		Założenie
	Mediana	Średnia	
PMAB + FOLFIRI	11,8	17,0 <sup>a</sup>	Na podstawie badania Peeters 2010
CET + FOLFIRI	-	17,0	Założenie: CET + FOLFIRI + PMAB + FOLFIRI
CET + FOLFOX	-	17,0	Założenie: CET + FOLFOX + CET + FOLFIRI
BEV + FOLFOX	10,0	14,4 <sup>a</sup>	Na podstawie badania Giantonio 2007
BEV + FOLFIRI	-	14,4	Założenie: BEV + FOLFIRI + BEV + FOLFOX
FOLFOX	-	11,5	Na podstawie badania Peeters 2010
FOLFIRI		11,5	Założenie: FOLFIRI = FOLFOX
CAPOX		7,7	Założenie: CAPOX = 2/3 FOLFOX
AFL + FOLFIRI		10,1	Na podstawie badania Cutsem 2012

a) Obliczone na podstawie mediany, przy założeniu, że czas leczenia ma rozkład wykładniczy

Czas leczenia PMAB w III linii chemioterapii określono analogicznie jak w analizie głównej, na podstawie badania Amado 2008 [24]. Dla terapii CET przyjęto, że czas leczenia jest taki sam, jak dla PMAB. W odnalezionym badaniu klinicznym dla CET w III linii chemioterapii (Jonker 2007 [25]) mediana czasu leczenia wyniosła jedynie 4,2 podania, co znacząco odbiega od założeń przyjętych dla PMAB. Dla zachowania spójności analizy i w kontekście oczekiwanej zbliżonej efektywności obu preparatów antyEGFR przyjęto, że średni czas leczenia PMAB i CET w monoterapii jest taki sam.

**Tabela 11.**  
**Liczba cykli chemioterapii — II linia**

Schemat	Liczba cykli - średnia	Założenie
PMAB	10,0	Na podstawie badania Amado 2008
CET	10,0	Założenie: CET = PMAB

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3. ANALIZA OPŁACALNOŚCI: PMAB + FOLFOX VS BEV + FOLFOX

#### 3.1. Podstawowe założenia analizy

Analiza opłacalności dla porównania PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX została przeprowadzona przy analogicznych założeniach jak analiza porównująca PMAB + FOLFOX z FOLFOX (analiza główna [2]). Podstawowe założenia zebrano w poniższej tabeli (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Podstawowe założenia analizy dla porównania PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX

Kategoria	Założenia analizy
Typ analizy	Analiza kosztów-użyteczności
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dz ki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsiaanej (I linia terapii)
Interwencja	PMAB w skojarzeniu z mFOLFOX-6
Komparator	BEV w skojarzeniu z mFOLFOX-6
Perspektywa analizy	NFZ, NFZ + pacjenci <sup>a</sup>
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat <sup>b</sup> )
Długość cyklu	2 tygodnie
Korekta połowy cyklu	Brak korekty połowy cyklu <sup>c</sup>
Wyniki zdrowotne	QALY, LY
Wyniki ekonomiczne	Koszty, ICUR, ICER, cena progowa PMAB
Próg opłacalności	111 381 zł
Kategorie kosztowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki</li> <li>• Diagnostyka i monitorowanie terapii</li> <li>• Podanie leków</li> <li>• Terapia działań niepożądanych</li> <li>• Metastazektomia</li> <li>• Terapia BSC</li> <li>• Leczenie u schyłku życia</li> </ul>
Dyskontowanie	Koszty – 5%, efekty zdrowotne – 3,5%

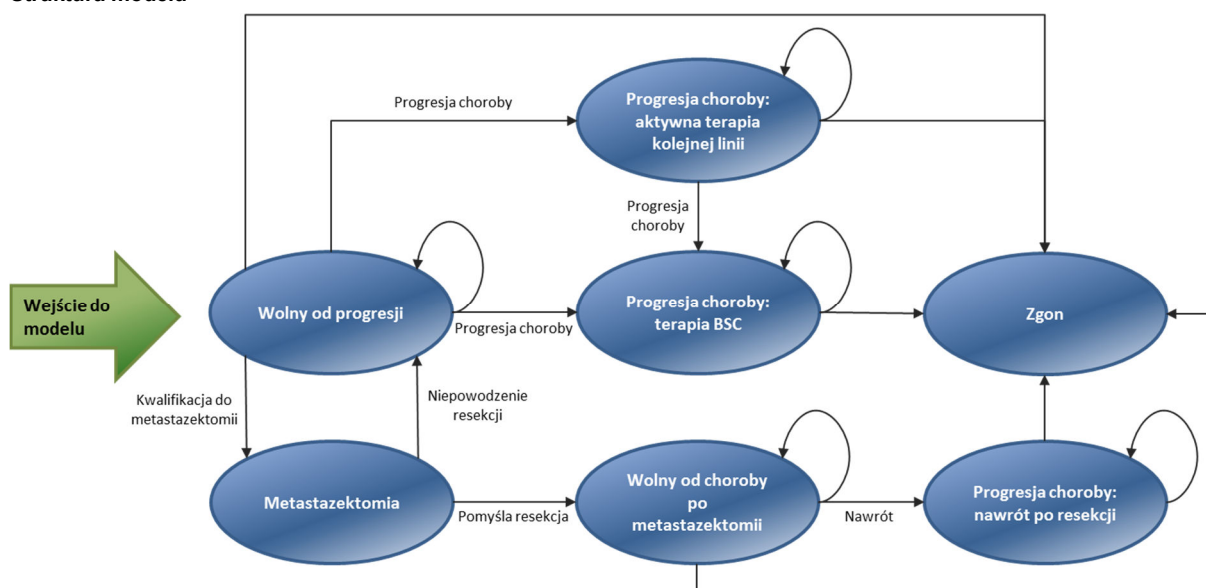
a) w zakresie uwzględnionym w analizie można przyjąć, że wyniki z perspektywy NFZ + pacjent są identyczne z wynikami z perspektywy NFZ (marginalne różnice w zakresie kosztów terapii BSC, wynikające z dopłat pacjenta za leki przeciwbólowe)

b) w rozważanej jednostce chorobowej horyzont 20-letni można utożsamiać z horyzontem dożywotnim

c) ze względu na stosunkowo krótki cykl w modelu uwzględnienie korekty połowy cyklu nie jest konieczne

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany przez firmę RTI Health Solutions [1], który na potrzeby niniejszej analizy poddany został adaptacji w zakresie danych kosztowych. Założenia analizy są w dużej mierze identyczne jak w przypadku analizy głównej (porównującej PMAB + FOLFOX vs FOLFOX). W szczególności obie analizy przeprowadzone zostały z wykorzystaniem modelu o identycznej strukturze (Rysunek 1).

Rysunek 1.  
Struktura modelu



Zasadniczą kwestią różnicującą obie analizy (poza komparatorem) są wartości parametrów wejściowych modelu, które w większości (poza danymi kosztowymi) zaczerpnięte zostały z badania PEAK w przypadku porównania z BEV + FOLFOX oraz z badania PRIME [12] w przypadku porównania z FOLFOX. W niniejszej analizie uwzględniono ponadto inny wariant schematu FOLFOX (mFOLFOX-6) niż w analizie głównej (FOLFOX-4) – w obu przypadkach uwzględnione warianty schematu FOLFOX odpowiadają wariantom stosowanym w badaniach, odpowiednio PEAK i PRIME.

Dawkowanie poszczególnych substancji wchodzących w skład ocenianych w analizie schematów leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.  
Dawkowanie porównywanych interwencji

Schemat	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Długość cyklu [dni]	Liczba dni podania	Liczba podań na dzień	Dni podania
PMAB + mFOLFOX-6 <sup>a</sup>	Panitumumab	i. v.	6	mg / kg	14	1	1	1
	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Fluorouracyl	i. v.	2 400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	2
BEV + mFOLFOX-6 <sup>a</sup>	Bewacyzumab	i.v.	5	mg / kg		1	1	1
	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	1
	Fluorouracyl	i. v.	2 400	mg / m <sup>2</sup>		1	1	2

a) mFOLFOX-6

## 3.2. Dane źródłowe

### 3.2.1. Charakterystyka populacji

Model symulacyjny zaawansowanego raka jelita grubego został stworzony głównie w oparciu o wyniki badania PEAK. Kryteria włączenia oraz charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w analizie klinicznej [4].

Dwie charakterystyki pacjentów: masa i powierzchnia ciała mają bezpośredni wpływ na wyniki analizy (zużycie/koszty leków), gdyż ich dawkowanie wyrażone jest w jednostkach na kg (panitumumab, bewacyzumab) lub  $m^2$  (składowe schematu FOLFOX, FOLFIRI).

Masa ciała uwzględniona jest w analizie pośrednio – koszty cykli leczenia PMAB i BEV obliczone zostały na podstawie danych o zużyciu leków w badaniu PEAK.

Powierzchnia ciała wykorzystywana jest natomiast bezpośrednio w obliczeniu kosztów cykli schematów chemioterapii. Do obliczeń przyjęto wartość  $1,73 m^2$ .

### 3.2.2. Schematy leczenia

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowy i w związku z tym w modelu uwzględniono także terapie stosowane po niepowodzeniu leczenia I linii.

[REDACTED]

W badaniu PEAK 66,3% (55/83) i 69,3% (52/75) pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby otrzymało aktywne leczenie w II linii terapii (panitumumab, cetuksymab, bewacyzumab, irynotekan, oksaliplatyna lub fluorouracyl). [REDACTED]

[REDACTED]

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy w II linii terapii, [redacted] przedstawiono w [redacted].

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Założono dodatkowo, że pacjenci poddawani aktywnemu leczeniu w II linii terapii po wystąpieniu progresji poddawani są terapii BSC, która kontynuowana jest do chwili wystąpienia zgonu pacjenta (podobnie w przypadku terapii BSC stosowanej w II linii terapii).

Dodatkowo uwzględniono możliwość przeprowadzenia zabiegu metastazektomii u pacjentów poddawanych terapii I linii. Zgodnie z wynikami badania PEAK przyjęto, że zabiegowi metastazektomii poddawanych jest 13,6% oraz 11,0% pacjentów leczonych odpowiednio schematami PMAB + FOLFOX oraz BEV + FOLFOX, a zabieg metastazektomii wykonywany jest po upływie 27,1 tygodni od rozpoczęcia leczenia w I linii terapii.



### 3.2.3. Efektywność interwencji

#### 3.2.3.1. I linia terapii (PMAB + mFOLFOX-6, BEV + mFOLFOX-6)

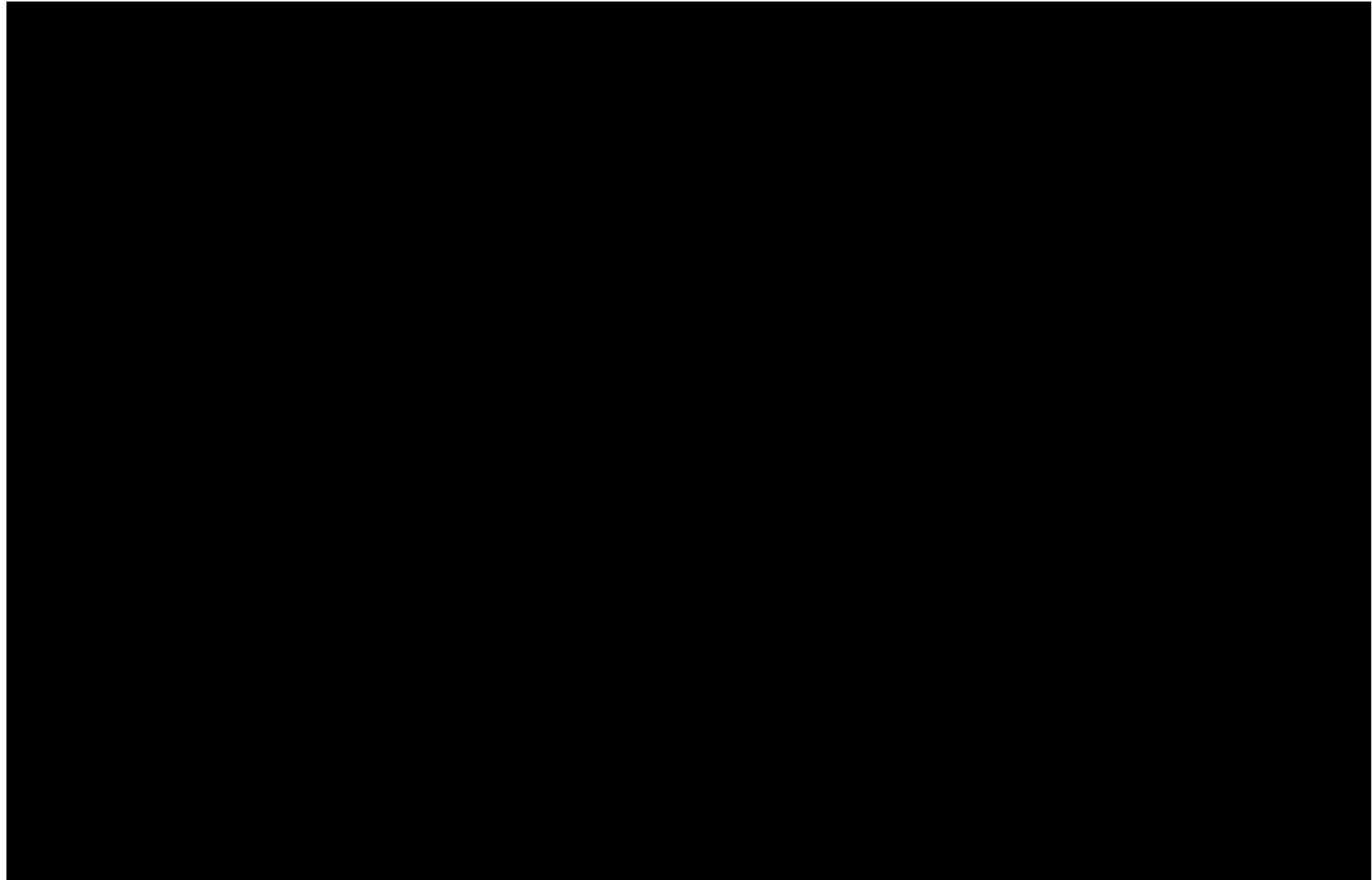
Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji (PMAB + mFOLFOX-6 oraz BEV + mFOLFOX-6) zaczerpnięto z badania klinicznego PEAK. Prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz zgonu dla schematów PMAB + mFOLFOX-6 oraz BEV + mFOLFOX-6 stosowanych w terapii I linii mCRC wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla PFS i OS. Zastosowana metodyka wyznaczania najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia była identyczna jak w przypadku analizy głównej – do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS i OS z badania PEAK dopasowano krzywe Weibulla, log-logistyczne oraz wykładnicze, a wyboru najlepiej dopasowanych krzywych dokonano w oparciu o Kryterium Informacyjne Akaikego (AIC) oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych (również w okresie wykraczającym poza czas trwania badania PEAK). [1]

Oszacowane parametry skali i kształtu dla dopasowanych krzywych przeżycia oraz wykresy przedstawiające krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia dla PFS i OS przedstawiono w Tabeli 21 i na .

**Tabela 21.**  
Parametry dopasowanych krzywych przeżycia (PFS, OS) – I linia terapii

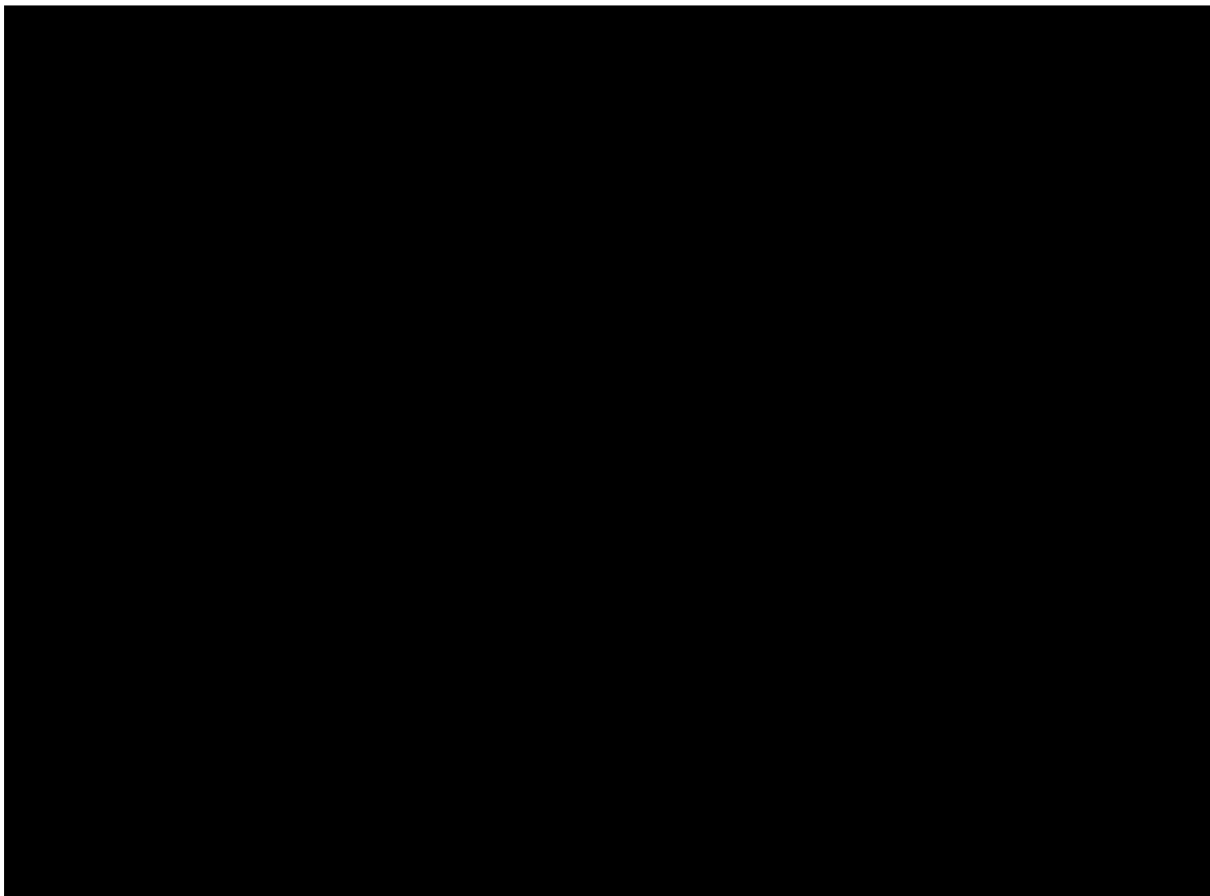
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]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

Źródło: [1]



Biorąc pod uwagę zbliżone dopasowanie krzywych Weibulla i log-logistycznych w przypadku PFS oraz wszystkich 3 krzywych w przypadku OS do danych z badania PEAK (w oparciu o kryterium AIC oraz wizualną ocenę dopasowania krzywych) oraz bardziej realistyczną prognozę przeżycia w przypadku krzywej Weibulla dla okresu wykraczającego poza czas objęty badaniem PEAK (wizualna ocena krzywych), w analizie podstawowej wykorzystano krzywe Weibulla (dla OS i PFS w obu ramionach terapii). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono przeżycie odpowiadające danym dla krzywych log-logistycznych, z uwzględnieniem maksymalnego przeżycia wynoszącego 20 lat. [1]

Na przedstawiono dopasowane krzywe przeżycia dla OS w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania PEAK – PMAB + mFOLFOX-6. W przypadku pozostałych krzywych (PFS dla PMAB + mFOLFOX-6 oraz PFS i OS dla BEV + mFOLFOX-6) przebieg krzywych jest analogiczny.



### **3.2.3.2. Metastazektomia**

Dane odnośnie skuteczności zabiegu metastazektomii zaczerpnięto z badania PEAK (podobnie jak dane dotyczące częstości jej wykonywania). W badaniu PEAK zabieg zakończony został powodzeniem u 66,7% pacjentów leczonych schematem PMAB + mFOLFOX-6 oraz u 77,8% pacjentów leczonych z wykorzystaniem schematu BEV + mFOLFOX-6. [1]

Założenia związane z modelowaniem przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS) wśród pacjentów, u których zabieg metastazektomii zakończony zostaje sukcesem oraz

założenia dotyczące pacjentów, u których zabieg metastazektomii zakończył się niepowodzeniem są identyczne jak w przypadku analizy głównej [2].

### 3.2.3.3. Kolejne linie terapii

W Tabeli 22 przedstawiono założenia odnośnie PFS dla terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęte w analizie. Założenia są zgodne z założeniami analizy głównej [2].

**Tabela 22.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie

Schemat (linia terapii)	Mediana PFS (tygodnie)	Średnia PFS (tygodnie) <sup>a</sup>	Źródło
Anty-EGFR + FOLFIRI (II linia terapii)	25,65	37,01	Jak dla PMAB + FOLFOX w Peeters 2010
BEV + FOLFIRI (II linia terapii)	31,74	45,79	Jak dla BEV + FOLFOX w Giantonio 2007

a) szacowana na podstawie mediany PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego

### 3.2.4. Działania niepożądane

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem działań niepożądanych III/IV stopnia nasilenia.

Występowanie poszczególnych działań niepożądanych III/IV stopnia związanych z leczeniem chemioterapią, w podziale na schematy leczenia mCRC (PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX), wyznaczono w oparciu o wyniki badania PEAK (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Częstość występowania działań niepożądanych III/IV stopnia

Działania niepożądane III/IV stopnia	PMAB + mFOLFOX-6	BEV + mFOLFOX-6
Zator płucny	4,7%	2,5%
Biegunka	3,5%	1,3%
Posocznica	3,5%	1,3%
Odwodnienie	2,3%	0,0%
Gorączka neutropeniczna	2,3%	2,5%
Choroba refluksowa przełyku	2,3%	0,0%
Zapalenie płuc	2,3%	3,8%
Zakrzepica żył głębokich	1,2%	3,8%
Gorączka	1,2%	3,8%
Infekcja dróg moczowych	1,2%	2,5%
Wymioty	1,2%	2,5%
Infekcja	0,0%	2,5%
Perforacja jelita	0,0%	2,5%
Omdlenie	0,0%	2,5%

Źródło: [1]

### 3.2.5. Użyteczności stanów zdrowia

Systematyczny przegląd badań dotyczących użyteczności przeprowadzony został w ramach analizy głównej [2]. W niniejszej analizie przyjęto założenia zgodne z założeniami analizy głównej, przy czym w analizie podstawowej dla stanu „wolny od progresji” w ramieniu BEV + FOLFOX przyjęto wartości jak dla ramienia PMAB + FOLFOX (dane z badania PRIME [12] porównującego PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX; w badaniu PEAK nie oceniano użyteczności stanów zdrowia).

Zestawienie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przyjętych w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości przedstawiono w Tabeli 24 i Tabeli 25.

**Tabela 24.**  
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<b>Wolny od progresji</b>	PMAB + mFOLFOX-6 / BEV + mFOLFOX-6	■
<b>Progresja choroby</b>	Kolejne aktywne leczenie	0,782
	BSC	0,681
<b>Resekcja przerzutów</b>	Wolny od choroby	■
	Nawrót choroby	0,731
		Douillard 2010 [12]
		Peeters 2010 [21]
		Odom 2010 [26]
		Założenie; Douillard 2010 [12]
		Założenie; Peeters 2010 [21]; Odom 2010 [26]

**Tabela 25.**  
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<b>Wolny od progresji</b>	PMAB + mFOLFOX-6 / BEV + mFOLFOX-6	0,8
<b>Progresja choroby</b>	Kolejne aktywne leczenie	0,6
	BSC	0,6
<b>Resekcja przerzutów</b>	Wolny od choroby	0,8
	Nawrót choroby	0,6
		Tappenden 2007

### 3.2.6. Koszty

Dane kosztowe uwzględnione w analizie obejmują koszty produktów leczniczych stosowanych w I oraz kolejnych liniach leczenia, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty związane z podaniem leków, koszty BSC, koszty metastazektomii oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Dodatkowo w modelu uwzględniono jednorazowy koszt związany z opieką terminalną, który naliczany jest wszystkim pacjentom, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wszystkie uwzględnione w analizie koszty wyznaczone zostały w sposób analogiczny jak w przypadku analizy głównej [2]. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono uwzględnione w analizie dane kosztowe.

### 3.2.6.1. Koszty leków

Ceny preparatów zawierających PMAB i BEV przedstawione zostały w części dokumentu dotyczącej analizy kosztów, natomiast w Tabeli 26 przedstawiono koszty stosowania leków przypadające na cykl terapii dla uwzględnionych scenariuszy analizy. Ze względu na uwzględnienie [REDACTED] danych obejmujących straty leków i określonych dla konkretnej populacji pacjentów, koszty te różnią się od wartości wyznaczonych w analizie kosztów przeprowadzonej niezależnie od obliczeń w modelu (patrz rozdział 2.2.2).

Tabela 26.  
Koszty terapii panitumumabem i bewacyzumabem na 1 cykl

Scenariusz analizy	Założenia scenariusza	PMAB		BEV	
		Zużycie na 1 cykl (fiolki)	Koszt na 1 cykl	Zużycie na 1 cykl (fiolki)	Koszt na 1 cykl
Analiza podstawowa	Z uwzględnieniem wastage (tolerancja 30mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5 868 zł
	Bez uwzględnienia wastage	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	5 578 zł
Analiza wrażliwości	Z uwzględnieniem wastage (bez uwzględnienia reguły tolerancji)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	6 301 zł

W Tabeli 27 przedstawiono koszty uwzględnionych w analizie schematów stosowanych w I i II linii terapii przypadające na cykl leczenia.

Tabela 27.  
Koszty schematów stosowanych w I i II linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii <sup>a</sup>	Koszt łączny na 1 cykl terapii <sup>a</sup>
PMAB + mFOLFOX-6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	mFOLFOX-6	326 zł	
BEV + mFOLFOX-6	BEV	5 868 zł	
	mFOLFOX-6	326 zł	6 194 zł

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii <sup>a</sup>	Koszt łączny na 1 cykl terapii <sup>a</sup>
PMAB + FOLFIRI			
	FOLFIRI	414 zł	
BEV + FOLFIRI	BEV	5 868 zł	6 283 zł
	FOLFIRI	414 zł	

a) przedstawione wartości dotyczą analizy podstawowej (por. Tabela 26)

W Tabeli 28 przedstawiono dane odnośnie czasu trwania terapii I i II linii uwzględnione w analizie.

Tabela 28.  
Czas trwania terapii – I i II linia leczenia[1]

Schemat	Średnia liczba cykli terapii	Źródło
<b>I linia terapii</b>		
PMAB (terapia PMAB + mFOLFOX-6)		PEAK
mFOLFOX-6 (terapia PMAB + mFOLFOX-6)		
BEV (terapia BEV + mFOLFOX-6)		
FOLFOX (terapia BEV + mFOLFOX-6)		
<b>II linia terapii</b>		
PMAB + FOLFIRI	17,02 <sup>b</sup>	Peeters 2010 [21]
BEV + FOLFIRI	14,43 <sup>b</sup>	Giantonio 2007 [22]

a) dane wejściowe modelu

b) wartości wyznaczone na podstawie mediany liczby cykli przy założeniu rozkładu wykładniczego

### 3.2.6.2. Koszty leczenia działań niepożądanych, koszty niezwiązane z chemioterapią

W analizie założono, że leczenie działań niepożądanych uwzględnionych w analizie odbywa się zawsze w warunkach szpitalnych. Procedury szpitalne określone zostały odrębnie dla każdej rozważanej jednostki chorobowej. Poniżej (Tabela 29) zestawiono koszty uwzględnionych w analizie działań niepożądanych.

Tabela 29.  
Koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt leczenia	Działanie niepożądane	Koszt leczenia
Zator płucny	4 160 zł	Zakrzepica żył głębokich	2 080 zł
Biegunka	2 496 zł	Gorączka	4 368 zł
Posocznica	7 280 zł	Infekcja dróg moczowych	1 248 zł
Odwodnienie	1 456 zł	Wymioty	1 916 zł
Gorączka neutropeniczna	4 368 zł	Infekcja	4 368 zł
Choroba refluksowa przełyku	2 340 zł	Perforacja jelita	5 772 zł
Zapalenie płuc	1 924 zł	Omdlenie	1 404 zł

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty niezwiązane bezpośrednio z chemioterapią, przy założeniach jak w analizie głównej (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Pozostałe koszty**

Kategoria	Koszt	Sposób naliczania
Leczenie u schyłku życia	2 935 zł	Jednorazowo (w momencie zgonu)
Terapia BSC	150 zł	Co cykl (2 tygodnie)
Metastazektomia	7 212 zł	Jednorazowo (w momencie przeprowadzenia zabiegu)
Terapia w przypadku nawrotu choroby po metastazektomii	████████	Co cykl (2 tygodnie)

a) średni koszt terapii stosowanych w II linii leczenia w obu ramionach analizy

██

██

██

██

██

██

██

██

██

██

██

██

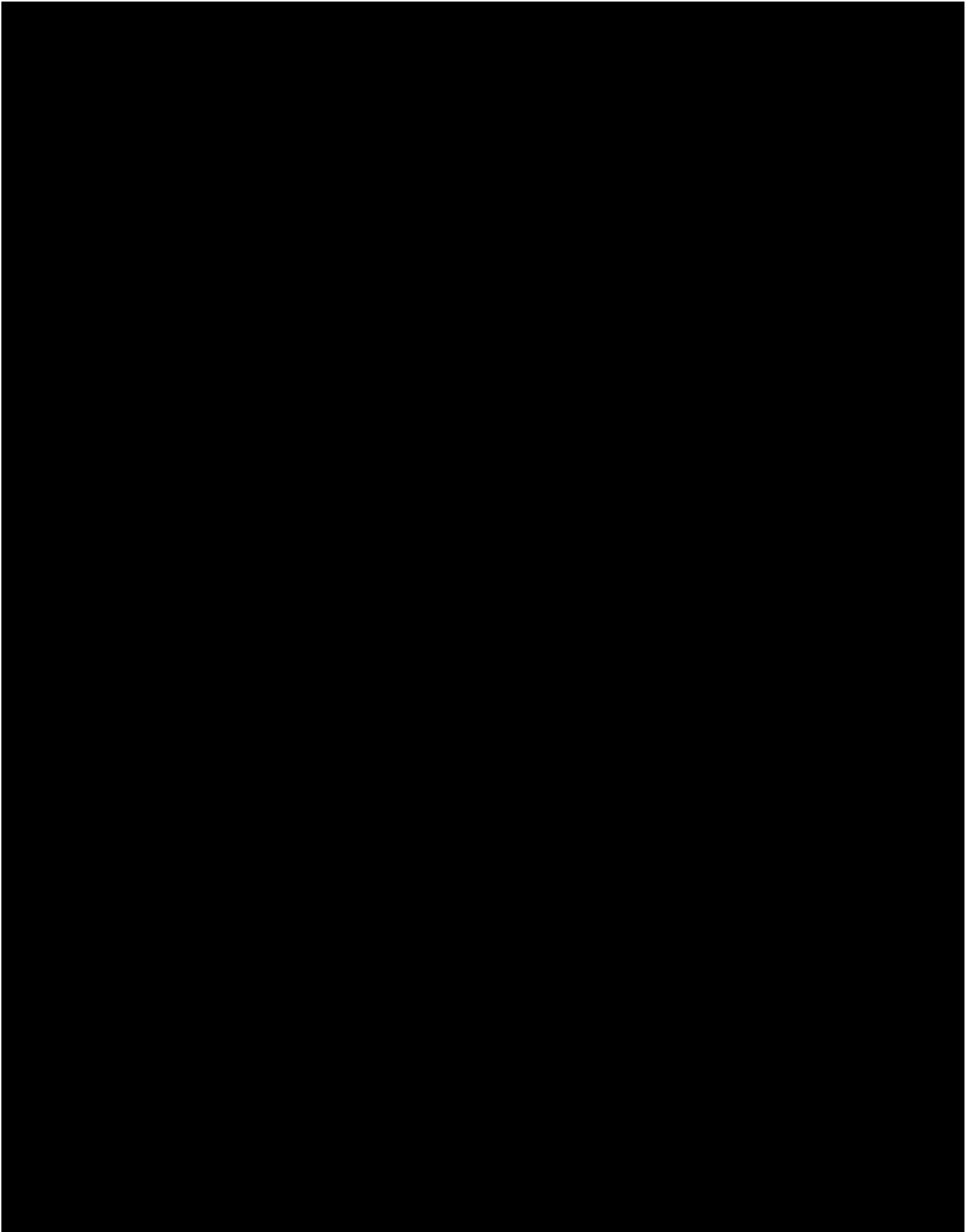
██

██

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



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



[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

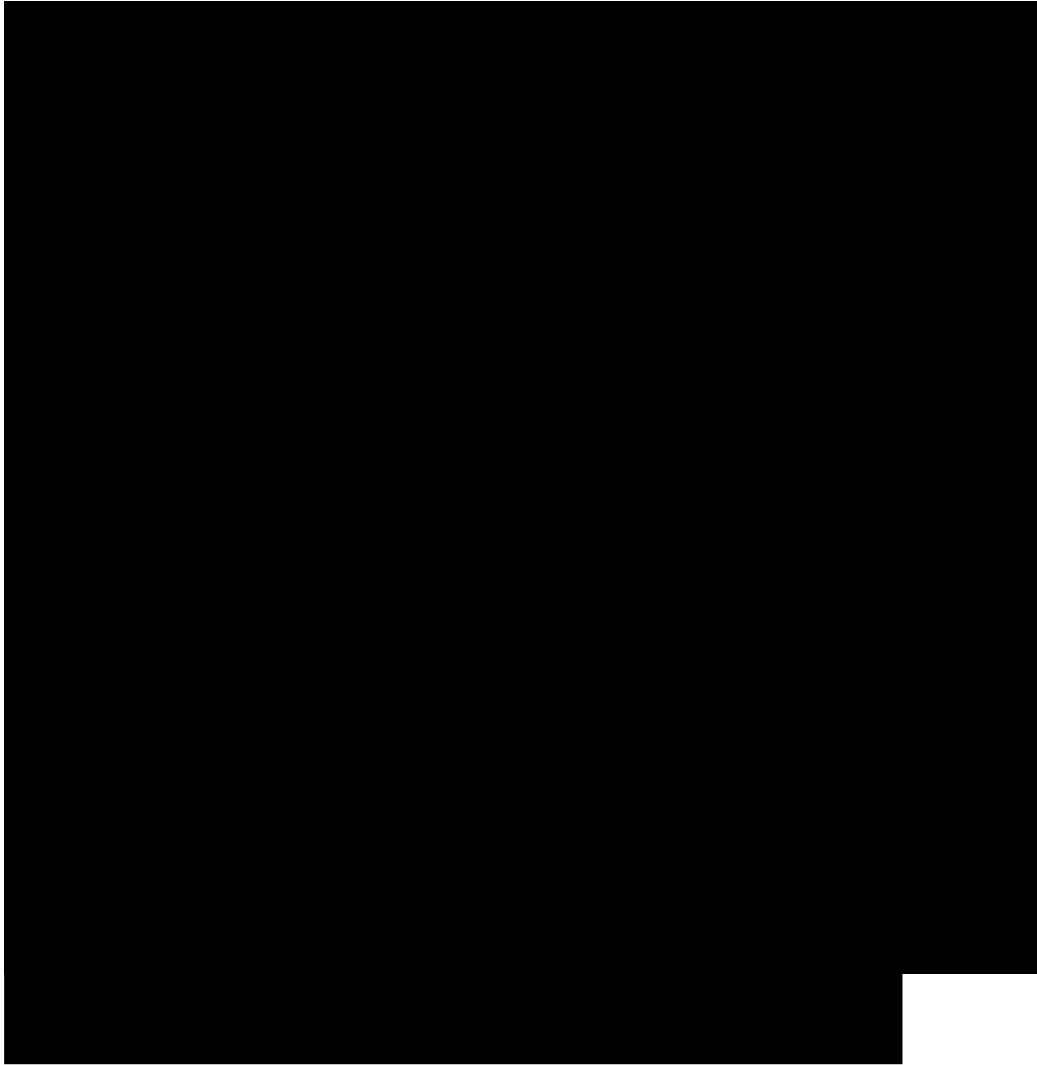
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

## 4. ANALIZA OPŁACALNOŚCI: PMAB + FOLFOX VS CET + FOLFOX

### 4.1. Podstawowe założenia analizy

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe założenia analizy opłacalności dla porównania PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX. W analizie zostały uwzględnione wyłącznie koszty prowadzenia leczenia w ramach I linii terapii.

**Tabela 39.**  
Podstawowe założenia analizy dla porównania PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX

Kategoria	Założenia analizy
Typ analizy	Analiza minimalizacji kosztów
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia terapii)
Interwencja	PMAB w skojarzeniu z FOLFOX
Komparator	CET w skojarzeniu z FOLFOX
Perspektywa analizy	NFZ, NFZ + pacjenci <sup>a</sup>
Horyzont czasowy	Średni czas leczenia I linii
Średni czas leczenia I linii	PMAB + FOLFOX -w oparciu o dane z badania PEAK, CET + FOLFOX – założono identyczny czas jak dla PMAB + FOLFOX
Wyniki ekonomiczne	Koszty, cena progowa
Kategorie kosztowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszty leków</li> <li>koszty diagnostyki i monitorowania terapii</li> <li>koszty podania leków</li> <li>koszty dodatkowych testów genetycznych</li> </ul>
Dyskontowanie	Nie uwzględniono ze względu na krótki horyzont czasowy

a) wyniki z perspektywy NFZ + pacjent jest identyczny z wynikiem z perspektywy NFZ w zakresie kosztów uwzględnionych w analizie

Dane źródłowe dla analizy minimalizacji kosztów scharakteryzowane zostały w części dokumentu poświęconej analizie kosztów. W obliczeniach nie wykorzystano żadnych elementów spoza opisanego uprzednio zakresu (patrz rozdział 2.2).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

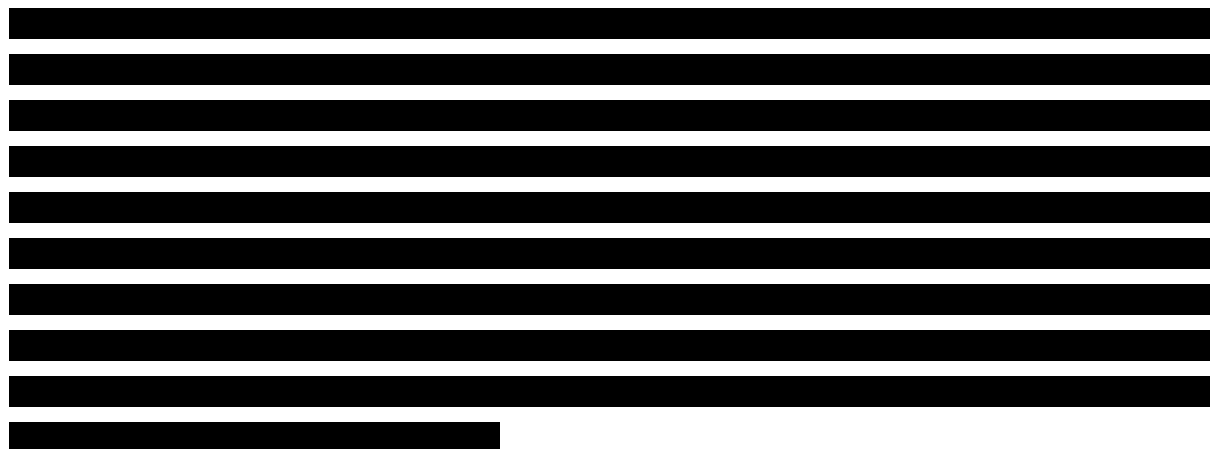
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 5. PODSUMOWANIE, WNIOSKI I DYSKUSJA



Analizując wyniki przeprowadzonych porównań, należy zwrócić uwagę na elementy wpływające na niepewność uzyskanych wyników. Przeprowadzone w ramach analizy kosztów-użyteczności modelowanie oparte zostało o krzywe przeżycia w badaniu PEAK. Dane o przeżyciu w tym badaniu różnią się jednak od danych o przeżyciu w badaniu PRIME. Mediany PFS dla terapii PMAB + FOLFOX wyniosły w badaniach PEAK i PRIME odpowiednio 13,0 i 10,1 miesiący, natomiast OS – 41,3 i 26,0 miesiący. Wynikłe różnice utrudniają przeprowadzenie jednoznacznej oceny efektów i kosztów prowadzenia terapii. Względny efekt porównywanych interwencji wydaje się jednak umożliwiać podstawową ocenę opłacalności.

Elementem, jaki wymaga osobnego komentarza, jest ponadto kwestia interwencji finansowanych w Polsce. Zakres leków, które pacjenci mogą w ramach refundacji otrzymywać w Polsce jest węższy niż zakres interwencji stosowanych w badaniu PEAK, co może implikować, że efekty uzyskiwane u polskich pacjentów rozpoczynających terapię od schematu PMAB + FOLFOX lub BEV + FOLFOX będą niższe od efektów oszacowanych w analizie. Zakres dostępnych w Polsce interwencji ma też znaczenie w kontekście analizy finansowej: należy zwrócić uwagę, by w przypadku poszerzenia zakresu obowiązującego programu lekowego o nowe terapie I linii, ewentualne zmiany były ze sobą spójne i by umożliwione było zastosowanie optymalnych sekwencji leczenia. Rozszerzenie zakresu programu lekowego wyłącznie o wprowadzenie leków innowacyjnych do leczenia w I linii, bez modyfikacji warunków dostępności leków w II linii (tj. refundacji BEV + FOLFIRI lub AFL + FOLFIRI), może wiązać się bowiem z ograniczeniem dostępu do innowacyjnego leczenia pacjentom, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu przeciwciała monoklonalnego w I linii chemioterapii. Może to także implikować dylematy przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i konieczność oceny, czy korzystniej będzie zastosować w I linii najbardziej skuteczne leczenie – przy jednoczesnym ograniczeniu możliwości zastosowania najbardziej efektywnych terapii w przypadku progresji, czy lepiej zachować możliwość zastosowania nowoczesnych leków w II i III linii chemioterapii, stosując mniej skuteczny schemat w I linii leczenia.

Analiza przeprowadzona została przy założeniu cen jednostkowych leków obowiązujących w styczniu–lutym 2014, co oznacza, że przyjęte w obliczeniach ceny różnią się w niewielkim zakresie od cen w analizie głównej, a różnice te wynikają ze zmian limitów finansowania między grudniem 2013, a styczniem 2014. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że ceny leków innowacyjnych w obu analizach są takie same (różnice dotyczą wyłącznie leków wchodzących w skład kombinacji FOLFOX, FOLFIRI i CAPOX).

W analizie kosztów-użyteczności przyjęto, że kombinacja FOLFOX realizowana jest zgodnie ze schematem mFOLFOX-6, tj. identycznie, jak w badaniu PEAK, którego wyniki są podstawą dla przeprowadzonego modelowania. W analizie głównej zakładano natomiast, że pacjenci leczeni są według protokołu FOLFOX-4 (jak w badaniu PRIME). Koszty leków dla obu tych schematów są bardzo zbliżone, różnią się one natomiast wyraźnie kosztami podania: schemat FOLFOX-4 wymaga dwudniowej hospitalizacji pacjenta, schemat mFOLFOX-6 może, przy wykorzystaniu automatycznych infuzorów, być podawany w warunkach ambulatoryjnych. Ponieważ koszty leczenia schematem z rodziny FOLFOX rozkładają się względnie proporcjonalnie pomiędzy PMAB + FOLFOX i jego komparatory, element ten nie ma jednak istotnego wpływu na wyniki względne przeprowadzonych porównań. Równocześnie analiza kosztów stosowania schematów z rodziny FOLFOX pozwala na wskazanie obszaru możliwych oszczędności w kosztach leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego. Zamiana schematu FOLFOX-4 na mFOLFOX-6, u części chorych, poza większą wygodą dla pacjentów, oznacza realne oszczędności (ponad 800 zł na cykl chemioterapii), które mogą częściowo zbilansować dodatkowe wydatki wynikające z zastosowania innowacyjnych terapii.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Graham C, Knox H. A Cost-effectiveness Analysis of Panitumumab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients With Wild-Type RAS. Final Report: PEAK Within-Trial Analysis. RTI Health Solutions 2013.
2. ██████████ Analiza ekonomiczna. Panitumumab w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji genów RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). HTA Consulting 2014.
3. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). HTA Consulting 2014.
4. ██████████ Analiza kliniczna. Ocena porównawcza panitumumabu, cetuksymabu oraz bewacyzumabu skojarzonych z chemioterapią w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego stosowanych u pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). HTA Consulting 2014.
5. Grothey A. Highlights in Metastatic Colorectal Cancer From the 2013 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. Clinical Advances in Hematology & Oncology.
6. Karthaus M, et al. Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/ NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). European journal of cancer.
7. Schwartzberg L, et al. 79408 POSTER. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://meetinglibrary.asco.org/content/79408?media=sl> (6.2.2014).
8. Schwartzberg L, et al. 83316 POSTER. Presentation: Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://meetinglibrary.asco.org/content/83316?media=sl> (6.2.2014).
9. Schwartzberg L, et al. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstracts.
10. Schwartzberg LS, Wagner VJ. PEAK: A randomized phase II study to compare the efficacy of panitumumab plus mFOLFOX6 to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients (pts) with previously untreated, unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing wild-type KRAS. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:15s(suppl; abstr TPS189):
11. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, i in. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr 3631):
12. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4697–4705.
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, i in. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology*. 2011; 22(7):1535–1546.
14. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, i in. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(5):663–671.
15. Bokemeyer C, Köhne C-H, Bondarenko I, i in. Treatment outcome according to tumor ERCC1 expression status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr 3537):
16. Tejpar S, Lenz H-J, Köhne C-H, i in. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(suppl 3; abstr LBA444):

17. ██████████ in. Analiza problemu decyzyjnego. Panitumumab w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). HTA Consulting 2013.
18. prof. Lucjan Wyrwicz - odpowiedź na zapytanie dotyczące schematów FOLFOX.
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.  
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33091> (12.2.2014).
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32785> (29.10.2013).
21. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, i in. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4706–4713.
22. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, i in. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(12):1539–1544.
23. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, i in. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(28):3499–3506.
24. Amado RG, Wolf M, Peeters M, i in. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(10):1626–1634.
25. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, i in. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(20):2040–2048.
26. Odom D, Barber B, Bennett L, i in. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *International Journal of Colorectal Disease*. 2010; 26(2):173–181.

## 7. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Podstawowe założenia analizy kosztów.....	13
Tabela 2.	Schematy dawkowania leków uwzględnionych w analizie.....	14
Tabela 3.	Schematy leczenia uwzględnione w analizie – chemioterapia .....	14
Tabela 4.	Zużycie leków na podanie: panitumumab, bewacyzumab i cetuksymab.....	16
Tabela 5.	Cena za opakowanie panitumumabu, bewacyzumabu i cetuksymabu.....	16
Tabela 6.	Koszty jednostkowe schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie .....	16
Tabela 7.	Pozostałe koszty .....	18
Tabela 8.	Liczba cykli chemioterapii –I linia - wariant podstawowy – podstawowe dane z badania PEAK .....	21
Tabela 9.	Liczba cykli chemioterapii –I linia - analiza wrażliwości – podstawowe dane z badania FIRE.....	22
Tabela 10.	Liczba cykli chemioterapii — II linia .....	23
Tabela 11.	Liczba cykli chemioterapii — II linia .....	23
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
Tabela 18.	Podstawowe założenia analizy dla porównania PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX .....	29
Tabela 19.	Dawkowanie porównywanych interwencji.....	30
Tabela 20.	Leki stosowane w II linii terapii – założenia analizy .....	32
Tabela 21.	Parametry dopasowanych krzywych przeżycia (PFS, OS) – I linia terapii.....	33
Tabela 22.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie .....	36
Tabela 23.	Częstość występowania działań niepożądanych III/IV stopnia .....	36
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa .....	37
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości .....	37
Tabela 26.	Koszty terapii panitumumabem i bewacyzumabem na 1 cykl.....	38
Tabela 27.	Koszty schematów stosowanych w I i II linii leczenia przypadające na cykl terapii .....	38
Tabela 28.	Czas trwania terapii – I i II linia leczenia[1].....	39
Tabela 29.	Koszty leczenia działań niepożądanych .....	39
Tabela 30.	Pozostałe koszty .....	40
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
Tabela 36	Porównanie wyników analizy na podstawie badania PEAK z wynikami analizy głównej na podstawie badania PRIME .....	51
Tabela 37	Wybrane kryteria włączenia i charakterystyki pacjentów – badania PEAK i PRIME.....	52
Tabela 38.	Leki stosowane w II linii terapii w ramieniu PMAB + FOLFOX – dane z badań i uwzględnione w modelu.....	53
Tabela 39.	Podstawowe założenia analizy dla porównania PMAB + FOLFOX vs CET + FOLFOX .....	55



Tabela 45. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	65
Tabela 46. Porównanie cen i limitów refundacji – obwieszczenia MZ z 25 października 2013, 23 grudnia 2013 i 24 lutego 2014.....	68

### Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu .....	30
Rysunek 2. Krzywe przeżycia dla OS i PFS – badanie PEAK.....	34
Rysunek 3. Dopasowane krzywe przeżycia dla OS w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania PEAK – PMAB + FOLFOX .....	35
Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS – badania PEAK i PRIME .....	52



## 8. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 45.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniami Ministra Zdrowia obowiązującymi w 2014 roku (styczeń-kwiecień). Ceny obowiązujące w grudniu 2013, tj. w okresie składania wniosku (przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5%) nie różnią się istotnie od cen wprowadzonych na początku roku 2014 (różnice do kilku zł za wybrane opakowania chemioterapeutyków – wynikające ze zmian limitów finansowania między grudniem a styczniem). Ceny wprowadzone obwieszczeniem obowiązującym o marca 2014 nie różnią się od cen obowiązujących w styczniu-lutym 2014. Pomiedzy rokiem 2013 i 2014 występują różnice w wysokości limitów finansowania dla poszczególnych opakowań, jednak zmiany te mają marginalny wpływ na oszacowania kosztów terapii (por. Aneks, rozdz. 9). W szczególności <u>między poszczególnymi obwieszczeniami nie ma żadnych różnic w zakresie kosztów PMAB, BEV i CET, które to koszty stanowią główny czynnik wpływający na wyniki analizy.</u> Rozdz. 2.2.2, Tabela 5
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 3.3.1, 3.4.1, 4.2, 4.3
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 3.3.3, 3.4.3, 4.2.2, 4.3.2
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Przegląd systematyczny został opisany w głównym dokumencie analizy [2]
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 3
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	

Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3.2	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3.1, 4.1	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy	
<b>§ 5.3</b>		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4	
<b>§ 5.4</b>		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4	
<b>§ 5.5</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
Nie dotyczy	<b>§ 5.7</b>	
	Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 3.1
	<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Przegląd systematyczny został opisany w głównym dokumencie analizy [2]	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 3.3.3, 3.4.3, 4.2.2, 4.3.2
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Wyniki z obu perspektyw się <u>nie różnią</u> (całość świadczeń finansowana jest przez NFZ <sup>a</sup> ).
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 3.1, 4.1
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Przeglądy systematyczne zostały opisane w głównym dokumencie analizy [2]
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 6
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Wszystkie źródła danych zebrano w bibliografii, rozdz. 6

a) minimalne różnice dotyczą wyłącznie kosztów opieki BSC i wynikają z niewielkich dopłat pacjentów za leki przeciwbólowe. Ze względu na znikomą różnicę w kosztach i marginalny wpływ wyceny BSC na wyniki analizy, element ten można uznać za pomijalny.

## 9. ANEKS

W tabeli poniżej przedstawione zostały ceny i limity refundacji dla poszczególnych opakowań leków uwzględnionych w analizie zgodnie z obwieszczeniami Ministra Zdrowia obowiązującymi w listopadzie i grudniu 2013 (obwieszczenie obowiązujące w dniu składania wniosku refundacyjnego) oraz obowiązujących w roku 2014.

W przypadku cen i limitów z 11-12.2013 przedstawione w tabeli wartości są wynikiem obliczeń cen i limitów przy założeniu cen zbytu netto i opakowań wyznaczających podstawę limitu zgodnych z obwieszczeniem z 25 października 2013 roku i przy założeniu marży hurtowej w wysokości 5% (w okresie obowiązywania tego obwieszczenia marża hurtowa wynosiła 6%).

Należy zwrócić uwagę, że ceny i limity finansowania preparatów z grupy leków antyEGFR i VEGF nie zmieniły się w rozważanym okresie refundacji.

**Tabela 46.**  
**Porównanie cen i limitów refundacji – obwieszczenia MZ z 25 października 2013, 23 grudnia 2013 i 24 lutego 2014**

Obwieszczenie		25.10.2013		23.12.2013		24.02.2014	
Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa*	Limit*	Cena hurtowa	Limit	Cena hurtowa	Limit
<b>Leki antyEGFR . VEGF</b>							
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml	1 fiol. á 4 ml	1457,19	1457,19	1457,19	1457,19	1457,19	1457,19
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml	1 fiol. á 16 ml	5828,76	5828,76	5828,76	5828,76	5828,76	5828,76
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	895,86	895,86	895,86	895,86	895,86	895,86
Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	4479,30	4479,30	4479,30	4479,30	4479,30	4479,30
Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1814,40	1814,40	1814,40	1814,40	1814,40	1814,40
Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	7257,60	7257,60	7257,60	7257,60	7257,60	7257,60
<b>Pozostałe leki</b>							
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	29,53	19,05	29,25	29,25	29,25	29,25
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiolek a 10 ml	147,68	95,25	146,29	146,29	146,29	146,29
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	51,75	51,26	51,03	51,03	51,03	51,03
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	76,36	75,64	74,84	74,84	74,84	74,84
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10ml	86,43	85,61	85,62	85,62	85,62	85,62
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20ml	34,57	34,24	34,24	34,24	34,24	34,24
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	22,9	22,68	22,68	22,68	22,68	22,68
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	107,7	106,68	106,6	106,6	106,6	106,6

Obwieszczenie	25.10.2013		23.12.2013		24.02.2014		
	Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa*	Limit*	Cena hurtowa	Limit	Cena hurtowa
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10 fiol.	73,27	19,05	72,58	72,58	72,58	72,58
Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	10 fiol.	82,43	47,63	81,65	81,65	81,65	81,65
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	22,32	19,05	21,55	21,55	21,55	21,55
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	38,92	38,1	38,56	38,56	38,56	38,56
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	96,16	95,25	95,26	95,26	95,26	95,26
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	172,86	171,23	171,23	171,23	171,23	171,23
Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	283,86	281,18	281,18	281,18	281,18	181,44
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1882,91	1865,15	1865,15	1865,15	1865,15	1209,6
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	76,7	75,98	75,98	75,98	75,98	75,98
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	15,44	15,29	15,3	15,3	15,3	15,3
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	19,3	19,12	19,12	19,12	19,12	19,12
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	15,44	15,29	15,3	15,3	15,3	15,3
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	8,01	7,65	7,94	7,94	7,94	7,94
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	77,22	76,49	76,49	76,49	76,49	76,49
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	3,74	3,7	3,71	3,71	3,71	3,71
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	7,78	7,65	7,71	7,71	7,71	7,71
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	15	14,86	14,86	14,86	14,86	14,86
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	74,47	73,77	73,76	73,76	73,76	73,76
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	2083,92	2064,26	2064,26	2064,26	2064,26	2064,26
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	251,63	249,26	249,26	249,26	249,26	249,26
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	690,08	683,57	683,57	683,57	683,57	683,57
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	21,67	21,47	21,46	21,46	21,46	21,46
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	50,02	49,55	49,55	49,55	49,55	49,55
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	36,63	36,28	36,29	36,29	36,29	36,29
Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	68,69	68,04	68,04	68,04	68,04	68,04
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 2 ml	22,32	22,11	brak	brak	brak	brak

Obwieszczenie		25.10.2013		23.12.2013		24.02.2014	
Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa*	Limit*	Cena hurtowa	Limit	Cena hurtowa	Limit
infuzji, 20 mg/ml				refundacja	refundacja	refundacja	refundacja
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	51,52	51,03	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	154,55	153,09	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	263,3	260,82	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	40,07	39,69	39,69	39,69	39,69	39,69
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	80,14	79,38	79,38	79,38	79,38	79,38
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	200,34	198,45	198,45	198,45	198,45	198,45
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	38,35	37,99	37,99	37,99	37,99	37,99
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	85,86	85,05	85,05	85,05	85,05	85,05
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	137,38	136,08	136,08	136,08	136,08	136,08
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	269,03	266,49	266,49	266,49	266,49	266,49
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	452,2	447,93	447,93	447,93	447,93	447,93
OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	45,79	45,36	45,36	42,53	45,36	42,53
OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	91,58	90,72	85,05	85,05	85,05	85,05
OXALIPLATIN KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	171,72	170,1	158,76	158,76	158,76	158,76
OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	42,93	42,53	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	85,86	85,05	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	48,27	47,81	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	96,56	95,63	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Oksaliplatyna medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 0,15 g	144,83	143,44	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 10 ml	45,79	45,36	45,36	42,53	45,36	42,53

Obwieszczenie		25.10.2013		23.12.2013		24.02.2014	
Preparat	Opakowanie	Cena hurtowa*	Limit*	Cena hurtowa	Limit	Cena hurtowa	Limit
infuzji, 5 mg/ml							
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	91,58	90,72	90,72	85,05	90,72	85,05
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	171,72	170,1	170,1	170,1	170,1	170,1
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	45,79	45,36	39,69	39,69	39,69	39,69
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	85,86	85,05	73,71	73,71	73,71	73,71
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	160,27	158,76	147,42	147,42	147,42	147,42
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50mg)	206,06	47,81	204,12	42,53	204,12	42,53
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100mg)	400,68	95,63	396,9	85,05	396,9	85,05
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150mg)	572,4	143,44	567	127,58	567	127,58
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	46,36	45,92	45,93	42,53	45,93	42,53
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	85,86	85,05	85,05	85,05	85,05	85,05
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	163,71	162,17	162,16	162,16	162,16	162,16

\*wartości wyznaczone przy założeniu marży hurtowej 5%