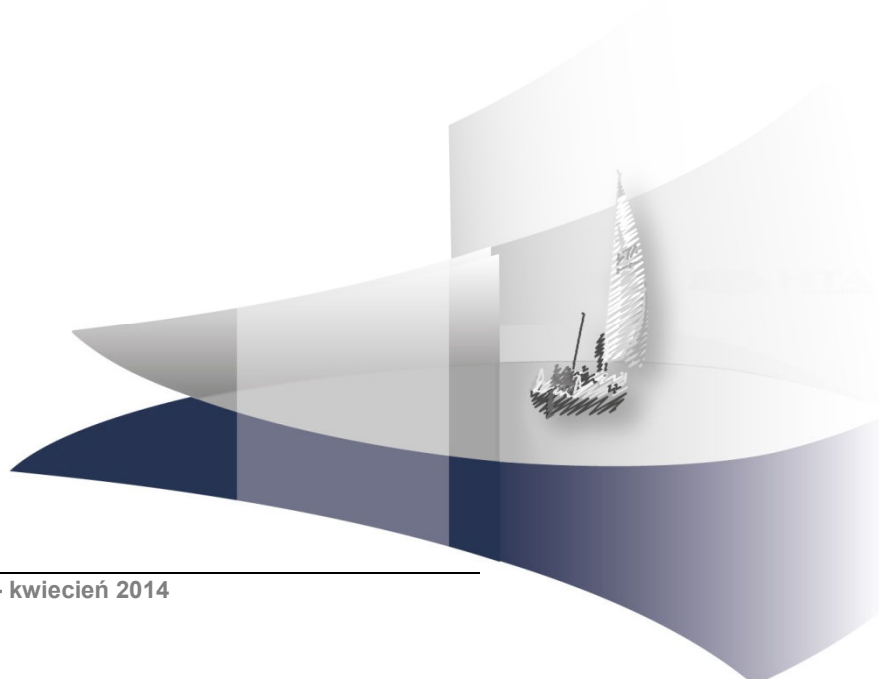


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**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)**

Wersja 1.0



[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Interwencja oceniana	15
1.5. Interwencje alternatywne	15
1.6. Projekt programu lekowego	16
1.7. Kwalifikacja do grupy limitowej	18
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.2. Forma analizy	19
2.3. Perspektywa analizy	19
2.4. Horyzont czasowy analizy	19
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana	20
2.6. Populacja, w której panitumumab jest obecnie stosowany	21
2.7. Populacja docelowa	21
2.7.1. Zapadalność na raka jelita grubego	23
2.7.2. Przerzuty odległe	24
2.7.3. Metastazektomie	29
2.7.4. Odsetek pacjentów z genami RAS typu dzikiego	31
2.7.5. Zastosowanie chemioterapii	33
2.7.6. Sprawność ogólna i brak przeciwwskazań dla terapii skojarzonej	35
2.8. Schematy leczenia mCRC	36
2.8.1. Aktualne terapie	36
2.8.2. Nowe terapie	38
2.9. Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	39
2.10. Zastępowanie aktualnych terapii przez panitumumab	40
2.11. Koszty	41
2.12. Instrument podziału ryzyka	44
2.13. Analiza wrażliwości	45

3. WYNIKI ANALIZY	46
3.1. Populacja docelowa	46
3.2. Wydatki NFZ w scenariuszu istniejącym.....	46
3.3. Wydatki NFZ w scenariuszu nowym	47
3.4. Wydatki inkrementalne.....	49
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	51
4.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości	51
4.1.2. Wyniki – bez umowy podziału ryzyka.....	52
4.1.3. Wyniki – z umową podziału ryzyka.....	54
4.1.4. Podsumowanie	55
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	57
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	57
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	57
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	59
7. OGRANICZENIA.....	62
8. DYSKUSJA	64
9. BIBLIOGRAFIA	68
10. SPIS TABEL I WYKRESÓW.....	72
11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	74

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BEV	Bewacyzumab
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best supportive care</i>)
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa stosowana zamiennie z XELOX
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COSMIC	Baza danych mutacji genetycznych w nowotworach (<i>Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (oksalipiatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (<i>Metastatic colorectal cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PMAB	Panitumumab
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów (<i>Tumor Nodus Metastases</i>)
XELOX (CAPOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna), nazwa stosowana zamiennie z CAPOX

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z finansowaniem panitumumabu (preparat Vectibix®) w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u dorosłych pacjentów, u których nie wykryto mutacji genów RAS.

Obecnie w rozważanym wskazaniu, w I linii terapii mCRC refundowana jest wyłącznie chemioterapia, w tym schematy oparte na irynotekanie i oksaliplatynie. Bewacyumab (BEV) refundowany jest w skojarzeniu z FOLFOX w II linii leczenia mCRC, ponadto panitumumab (PMAB) oraz cetuksymab refundowane są w monoterapii w III/IV linii mCRC.

■ Metodyka

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę opracowano przy założeniu, że schemat PMAB + FOLFOX we wnioskowanym wskazaniu będzie refundowany począwszy od 1 lipca 2014 roku w ramach programu lekowego w zaproponowanym kształcie.

Rozważono dwa scenariusze analizy: istniejący, w którym schemat PMAB + FOLFOX nie jest finansowany ze środków publicznych w I linii przerzutowego raka jelita grubego, oraz nowy, w którym schemat PMAB + FOLFOX jest refundowany w ramach programu lekowego w populacji docelowej. Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym pacjenci z populacji docelowej leczeni są schematem FOLFOX lub FOLFIRI, a po nich mogą otrzymać w II i III linii inne obecnie refundowane terapie (w III linii uwzględniono wyłącznie PMAB), analogicznie założenia przyjęto dla scenariusza nowego:

- Scenariusz istniejący:
 - FOLFOX → FOLFIRI lub BSC (najlepsze leczenie wspomagające) → PMAB lub BSC
 - FOLFIRI → BEV + FOLFOX lub FOLFOX lub BSC → PMAB lub BSC
- Scenariusz nowy:
 - PMAB + FOLFOX → FOLFIRI lub BSC → PMAB lub BSC

Populację docelową dla PMAB określono zgodnie z kryteriami włączenia do programu, jako pacjentów spełniających równocześnie następujące warunki:

██
██
██
██
██
██
██

oraz spełniających szczegółowe kryteria sprawności, wyników badań laboratoryjnych i niespełniający kryteriów wyłączenia z programu.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując ze sobą dane z rejestrów onkologicznych (Krajowego Rejestru Nowotworów i rejestrów zagranicznych) z danymi z badań epidemiologicznych i danych o schematach leczenia stosowanych u pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce. Rak jelita grubego jest corocznie diagnozowany u 17-18 tys. pacjentów, z czego [REDAKTOWANE] w momencie diagnozy obecne są przerzuty (przerzuty synchroniczne). Oprócz tej grupy pacjentów do leczenia w ramach I linii terapii mCRC kwalifikują się pacjenci z przerzutami metachronicznymi (zdiagnozowani we wczesnym stadium nowotworu, u których przerzuty rozwinęły się później), odsetek tych chorych wynosi [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE] pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii mCRC ma prawidłowy stan genów RAS. U [REDAKTOWANE] pacjentów w I linii leczenia mCRC stosuje się chemioterapię, u [REDAKTOWANE] chorych z tej grupy stosuje się złożone schematy chemioterapii (zawierające irynotekan lub oksaliplatynę).

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty związane z refundacją leków, diagnostyką (m.in. testy na obecność mutacji w genach RAS), monitorowaniem terapii i podaniem leków, z wyróżnieniem kosztów ponoszonych w ramach budżetu na refundację. Koszty miesięczne z podziałem na wyżej wymienione kategorie wyznaczone zostały w ramach analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu przeżycia pacjentów i czasu do progresji choroby. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszt jednego cyklu leczenia PMAB + FOLFOX (2 tyg.) wynosi [REDAKTOWANE], koszty cyklu BEV + FOLFOX (2 tyg.) wynosi 11,7 tys. zł, koszt cyklu PMAB w monoterapii (2 tyg.) – 7,8 tys. zł, koszt cyklu chemioterapii w schemacie FOLFOX (2 tyg.) wynosi 307 zł., a w schemacie FOLFIRI (2 tyg.) – 351 zł.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że spośród pacjentów z populacji docelowej obecnie [REDAKTOWANE] leczonych jest schematem FOLFOX w I linii, a reszta – schematem FOLFIRI. Na podstawie obecnego rozpowszechnienia leków anty-EGFR w III/IV linii leczenia przyjęto, że w scenariuszu nowym rozpowszechnienie schematu PMAB + FOLFOX w I linii wyniesie w kolejnych latach [REDAKTOWANE]

Analizę podstawową przeprowadzono przy powyższych założeniach, wpływ tych założeń na wyniki przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

■ Wyniki

Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu

Każdego roku do programu lekowego w zaproponowanym kształcie kwalifikować będzie się [REDAKTOWANE] pacjentów.

Wpływ na budżet

W scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku utrzymania obecnego statusu refundacji technologii medycznych w ocenianym wskazaniu, całkowite wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w latach analizy wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE]. Wydatki w ramach budżetu na chemioterapię wyniosą kolejno

[REDACTED]
[REDACTED], a wydatki w ramach budżetu na programy lekowe – [REDACTED]
[REDACTED]

W scenariuszu nowym całkowite wydatki związane z leczeniem pacjentów zakwalifikowanych do proponowanego programu lekowego wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]

Wydatki w ramach budżetu na chemioterapię wyniosą kolejno [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Prognozowane wydatki na panitumumab w I linii terapii to od [REDACTED]
[REDACTED] Dodatkowo, realizacja programu terapeutycznego dla panitumumabu w I linii wiązać się będzie z wydatkami na monitorowanie i podanie leków na poziomie [REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

■ Wnioski

[REDACTED] wzrost wydatków w kolejnych latach wynika przede wszystkim z włączania do leczenia kolejnych pacjentów – w pierwszym roku refundacji leczenia będą tylko chorzy rozpoczynający terapię w 2. połowie roku

2014 i 1. połowie roku 2015, w drugim roku refundacji – zarówno chorzy którzy rozpoczęli terapię w okresie od lipca 2014 do czerwca 2015, jak i Ci rozpoczynający terapię w okresie lipiec 2015–czerwiec 2016. W trzecim roku rozważanego horyzontu kumulują się chorzy z 3 lat (pod warunkiem że kontynuują leczenie aktywne). Drugim czynnikiem powodującym wzrost wydatków jest założenie zwiększającego się udziału schematu PMAB + FOLFOX w I linii terapii mCRC.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania panitumumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika w populacji docelowej o [REDACTED]. Wydatki w ramach budżetu na refundację w tym horyzoncie wzrosną o [REDACTED] odniesieniu do wydatków ponoszonych na rozważaną grupę pacjentów w przypadku braku refundacji schematu PMAB + FOLFOX w I linii mCRC.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki ma [REDACTED]. W rozważanych wariantach poziomu rozpowszechnienia całkowite wydatki inkrementalne są do [REDACTED] wyższe/niższe niż wydatki w wariancie podstawowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z finansowaniem panitumumabu (preparat Vectibix®) w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u dorosłych pacjentów, u których nie wykryto mutacji genów RAS.

1.2. Problem zdrowotny

Rak jelita grubego to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak jelita grubego obejmuje raka okrężnicy (C18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C19) raka odbytnicy (C20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C21) [1]. Projekt programu lekowego, który oceniany jest w niniejszym opracowaniu dotyczy terapii pacjentów ze wskazaniami C18-C20.

Przerzutowy (rozsziany) rak jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [1]

Rak jelita grubego zwykle jest gruczolakorakiem i lokalizuje się w odbytnicy (30–50%), esicy (15%–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) oraz zstępnicy (6%). Powstawanie oraz rozwój raka jelita grubego jest uwarunkowane poprzez wiele czynników, z których najistotniejszymi są czynniki genetyczne i środowiskowe. [1]

W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów RAS. Produkty białkowe tych genów przenoszą sygnały z powierzchni komórek do ich wnętrza. W prawidłowo działającej komórce geny RAS przybierają formę nieaktywną określaną mianem protoonkogenów. Zmutowane formy genów RAS (onkogeny RAS) powodują aktywację zdolności podziałowych komórek i ich niepostrzeżone namnażanie się. W obrębie genów RAS wyróżnia się geny KRAS, NRAS i HRAS. Badania wykazują, że szczególnie geny KRAS i NRAS mają znaczenie w przebiegu karcinogenezy raka jelita grubego, a ich mutacje rzutują na efektywność leczenia. Mutacje genów HRAS są rzadko stwierdzane u pacjentów z rakiem jelita grubego. [1]

Obecne standardy wymagają potwierdzenia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego obecności formy dzikiej genu KRAS i NRAS przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi (leczenie anty-EGFR). [1]

Ocena stopnia zaawansowania rozwoju raka jelita grubego opiera się na klasyfikacji TNM (*Tumor Nodus Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer*) – Tabela 1. Określenie stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem. [1]

Tabela 1.
Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC

T: Guz pierwotny		N: Regionalne węzły chłonne		M: Przerzuty odległe	
Cecha	Charakterystyka	Cecha	Charakterystyka	Cecha	Charakterystyka
X	Nie można ocenić guza pierwotnego	NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych	M0	Przerzuty odległe nieobecne
T0	Brak cech guza pierwotnego	N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	M1	Przerzuty odległe
Tis	Rak <i>in situ</i>	N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	– M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową	– N1a	Przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym	– M1b	Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą	– N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych		
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową, właściwą warstwę podsurowiczą bądź tkanki	– N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytnicznych; bez przerzutu do węzłów		
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej	N2	Przerzuty w ≥4 regionalnych węzłach chłonnych		
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury	– N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych		
		– N2b	Przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych		

Źródło: 7 edycja klasyfikacji TNM z 2010 roku [2]

Terminem „przerzut nowotworowy” (metastaza) określa się wtórny guz nowotworu złośliwego, który powstaje z komórek pierwotnego guza. Wśród przerzutów rozróżnia się:

- przerzuty miejscowe, występujące w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego,
- przerzuty regionalne, występujące w najbliższych węzłach chłonnych,
- przerzuty odległe, występujące w oddalonych narządach ciała (wątrobie, płucach). [1]

Według szacunków około 40% pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego będzie mieć ostatecznie przerzuty. Przerzuty w przebiegu raka jelita grubego stwierdza się najczęściej w wątrobie, co wynika z uwarunkowań anatomicznych i biologicznych. Wątroba jest narządem, przez który przepływa duża ilość krwi zarówno z serca jak i systemem wrotnym z jelit. W większości przypadków przerzuty do wątroby występują równoległe z przerzutami o innym umiejscowieniu. Zmiany przerzutowe mogą być wykrywane jednocześnie z ogniskiem pierwotnym (przerzuty synchroniczne) lub w późniejszym okresie (przerzuty metachroniczne). [1]

1.3. Stan aktualny

Leczenie przerzutowego raka jelita grubego najczęściej ma charakter paliatywny, ukierunkowany na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia, poprzez zahamowanie wzrostu, a niekiedy zmniejszenie wielkości guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych. Bardzo niewielki odsetek pacjentów osiąga stan, w którym możliwa jest resekcja przerzutów. Klasyczna chemioterapia będąca elementem systemowego leczenia mCRC obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplaty. Leki te mogą występować w różnych schematach wielolekowych. [1]

Przykładowe schematy chemioterapii i ich dawkowanie opisane przez polskie wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Do leczenia mCRC opierającego się na poszczególnych schematach chemioterapii mogą być dodawane leki ukierunkowane na zahamowanie zdolności receptorów do przekazywania sygnałów (terapia ukierunkowana molekularnie). Wśród tego typu leków występują przeciwciała monoklonalne, do których zalicza się antagonistów EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) – panitumumab oraz cetuksymab – oraz antagonistów VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) – bewacyzumab. [1]

Tabela 2.
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mCRC

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4 (dalej ozn. FOLFOX)	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
FOLFOXIRI	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1)	14 dni
	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min (dzień 1)	
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 2 i 3)	
XELOX (CAPOX)	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	21 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 2 i 3)	
	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	
LVFU2	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
Kapecytabina	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	21 dni
	Kapecytabina	1 250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dzień)	

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w II linii leczenia)	Bewacyzumab, FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dawki leków typowe	14 dni
Cetuksymab (w III linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/ m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	7 dni
Panitumumab (w III linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni

Źródło: Polska Unia Onkologii 2011 [1]

Zakres substancji i preparatów refundowanych w Polsce w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 3). Charakterystyka właściwych komparatorów dla panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego przedstawiona została w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej. [1, 3]

Tabela 3.
Preparaty refundowane w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce

Substancja	Preparaty	Finansowanie
Kwas folinowy	Levofolic	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluoronacil Ebewe, Fluoronacil Medac	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Kapcytabina	Xeloda	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Oksaliplatyna	Oksaliplatyna Medac, Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatin Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Irynotekan	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Hospira, Irinotecan Kabi, Irinotecan Medac, Irinotecan Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Bewacyzumab	Avastin	Program lekowy – II linia
Cetuksymab	Erbitux	Program lekowy – III/IV linia
Panitumumab	Vect bix	Program lekowy – III/IV linia

Substancja	Preparaty	Finansowanie
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Cisplatyna	Cisplatin Ebewe, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Cyklofosfamid	Endoxan	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Dakarbazyna	Dacarbazin Teva, Detimedac	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Biorubina, Caelyx, Doxorubicin – Ebewe, Doxorubicin Medac, Doxorubicinum Accord, Myocet	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Etoposyd	Etoposid Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Ifosfamid	Holoxan	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Lanreotyd	Somatuline PR, Somatuline Autoge	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Mitomycyn	Mitomycyn C Kyowa	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Okreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Necitec, Vinorelbin Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku [4]

Określenie aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z populacji docelowej, uwzględniających chemioterapię, nie jest możliwe na podstawie publicznie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia, gdyż raportowanie wydatków na refundację odbywa się na poziomie poszczególnych leków i nie uwzględnia wskazań w jakich leki te są stosowane. W szczególności nie jest możliwe wyznaczenie całkowitych wydatków na I linię chemioterapii mCRC.

Przy założeniu rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej założonego w niniejszym opracowaniu wydatki na terapię pacjentów z populacji docelowej włączanych do I linii terapii w danym roku to obecnie ok 23 mln zł, natomiast pełne wydatki na prowadzenie terapii w populacji pacjentów z populacji docelowej leczonych w kolejnych liniach to ponad 60 mln zł.

Wartość refundacji preparatów stosowanych w ramach obecnie realizowanego programu lekowego dla pacjentów z rakiem jelita grubego (II linia – bewacyzumab, III/IV linia panitumumab i cetuksymab) wyniosła ok. 43 mln zł za 12 miesięcy realizacji tego programu (Tabela 4).

Aktualne wydatki na leczenie pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego oszacowano w niniejszej analizie na ok. 25,4 mln zł rocznie (I linia terapii), 34,4 mln zł (II linia terapii) oraz 22,2 mln zł (III linia terapii) – por. rozdział 3.

Tabela 4.
Wartość refundacji leków stosowanych w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja, opakowania	Nazwa handlowa	Refundacja od	Wartość refundacji		Podmiot odpowiedzialny
			07.2012-12.2012	01.2013-06.2013	
Bewacyzumab, 1 vial a 4 ml	Avastin	Lipiec 2012 (C18-C20);	1 800 414	2 480 876	Roche Registration Limited
Bewacyzumab, 1 vial a 16 ml		Styczeń 2013 (C56, C57, C48)	3 548 455	6 097 404	
Cetuksymab, 1 vial a 20 ml	Erbitux	Lipiec 2012	4 305 345	4 289 202	Merck KGaA
Cetuksymab, 1 vial a 100 ml			3 628 688	3 538 048	
Panitumumab, 1 vial a 20 ml	Vectibix	Lipiec 2012	5 138 146	5 880 042	Amgen Europe B.V.
Panitumumab, 1 vial a 5 ml			4 421 265	4 989 317	
Razem			22 842 313	27 274 888	

Źródło: Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [5]

1.4. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania panitumumabu obejmują leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX,
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu),
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. [1]

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. [6]

Panitumumab (produkt leczniczy Vectibix®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej w dniu 3 grudnia 2007 roku, które zostało przedłużone 17 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Amgen Europe B.V., Amgen Technology Ireland (Vectibix®). [1]

W chwili obecnej panitumumab jest dostępny bezpłatnie w III/IV linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [1]. Zakładany sposób finansowania panitumumabu to program lekowy dla I linii leczenia (rozdział 1.6).

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej [1, 3].

1.5. Interwencje alternatywne

Standardem postępowania w terapii I linii mCRC są schematy oparte na oksaliplatinie lub irynotekanie z fluoropirymidynami (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI). Takie terapie wielolekowe są bezpośrednimi komparatorami dla leczenia skojarzonego z panitumumabem. W I linii leczenia

przerzutowego raka jelita grubego stosowane są również schematy bez oksaliplatyny lub irynotekanu. Ze względu na niższą skuteczność tych schematów nie są one leczeniem z wyboru, a ich zastosowanie wynika z istnienia przeciwwskazań do zastosowania oksaliplatyny lub irynotekanu lub z gorszej sprawności ogólnej pacjenta.

Nie odnaleziono danych dotyczących częstości stosowania wymienionych schematów w I linii mCRC. Przeprowadzone przez NICE w 2011 porównanie pośrednie metodą MTC (*mixed treatment comparison*) wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i CAPOX w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, przy nieistotnej statystycznie tendencji na korzyść FOLFOX odnośnie PFS [1]. Takie wyniki w zakresie skuteczności sugerują, że FOLFOX może mieć większy udział w terapii niż pozostałe schematy.

Z drugiej strony, konstrukcja obowiązującego programu lekowego w pewnym sensie faworyzuje stosowanie w pierwszej linii schematu bez oksaliplatyny (FOLFIRI), gdyż tylko u takich pacjentów możliwe jest zastosowanie w II linii leczenia bewacyzumabem + FOLFOX. Możliwe zatem jest, że aspekt ten przeważa nad wyższą skutecznością FOLFOX i FOLFIRI ma względnie duży udział w I linii terapii.

Spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl – 313zł, w porównaniu do 354 zł dla FOLFIRI i 1605 zł dla CAPOX (por. rozdział 2.10).

Wobec powyższych faktów, w analizie wpływu na budżet rozważono stosowanie w pierwszej linii schematów FOLFOX, CAPOX i FOLFIRI. Założenia dotyczące częstości stosowania powyższych schematów opisano w rozdziale 2.8.

Dawkowanie i długość cyklu chemioterapii w uwzględnionych schematach opisano w rozdziale 1.3.

Charakterystyka substancji składowych schematów chemioterapii i stosowanych w leczeniu raka jelita grubego przedstawiona została w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.6. Projekt programu lekowego

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

1.7. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie innowacyjne preparaty stosowane w leczeniu raka jelita grubego, w tym panitumumab, są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” – program opisany załącznikiem B.4. do właściwego obwieszczenie Ministra Zdrowia [4].

Substancje czynne w ramach realizowanego obecnie programu lekowego dla pacjentów z rakiem jelita grubego zakwalifikowane są do 3 odrębnych grup limitowych:

- 1057.0, cetuximab;
- 1095.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab;
- 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab.

Oba dostępne obecnie opakowania panitumumabu (1 fiol. a 5 ml, 1 fiol. a 20 ml; 20 mg/ml) objęte są wspólną grupą limitową, a limity wyznaczone są na poziomie cen hurtowych brutto tych opakowań (identyczna cena za mg substancji w obu opakowaniach).

Taki sam sposób finansowania założono w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla panitumumabu (refundacja zgodnie z projektem programu lekowego). Jako że nazwa grupy limitowej, do której należy panitumumab nie określa szczegółowego wskazania i nie jest związana z istniejącym programem lekowym leczenia raka jelita grubego, decyzja o refundacji panitumumabu może spowodować rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej.

Z tego względu wnioskuję się o refundację panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1096.0, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano **populację docelową** zgodnie z projektem programu lekowego. Oszacowano liczebność populacji docelowej i przeprowadzono prognozę na kolejne lata horyzontu czasowego analizy.
2. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w okresie VII.2014–VI.2016 w przypadku utrzymania **scenariusza istniejącego**, czyli w przypadku braku finansowania panitumumabu w I linii leczenia mCRC.
3. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w okresie VII.2014–VI.2016 w **scenariuszu nowym**, czyli w przypadku wydania decyzji o refundacji panitumumabu w I linii leczenia mCRC.
4. Wyznaczono **wydatki inkrementalne**, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznaczają oszczędności dla płatnika, w przeciwnym razie oznaczają dodatkowe wydatki.
5. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że panitumumab w I linii mCRC finansowany będzie ze środków publicznych począwszy od 1 lipca 2014 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [7] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [8], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, wobec czego 3-letni horyzont prognozy jest wystarczający do oceny skutków finansowych tej decyzji.

2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Definicja

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnymi panitumumab może być zastosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

1. w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX;
2. w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);
3. w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pierwszą grupę pacjentów, tj. pierwszy rzut leczenia mCRC. Aktualnie panitumumab refundowany jest w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan (III/IV linia leczenia).

Liczebność

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że każdego roku leczonych jest około 85 tys. pacjentów z rakiem jelita grubego (Tabela 5). Zakładając, że chemioterapię stosuje przeciętnie ok. połowa pacjentów z rakiem jelita grubego (por. rozdział 2.7) i przy uwzględnieniu danych o zapadalności i o przeżyciu z KRN można oceniać, że chemioterapię w dowolnej linii leczenia może stosować rocznie nawet ok. 45 tys. osób z nowotworem jelita grubego. Dostępne dane nie przedstawiają liczby pacjentów leczonych z powodu przerzutowego raka jelita grubego.

Tabela 5.
Liczba pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego wg danych NFZ

Opracowanie	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nowe rozpoznania (kody ICD-10 C18-C21)							
Didkowska 2012 [9]	17,5 tys.	17,1 tys.	17,0 tys.	17,4 tys.	17,3 tys.	17,3 tys.	17,2 tys.
Gilewski 2012 [10]	13,8 tys. ^a	-	-	-	-	-	13,9 tys. ^b
Śliwczyński 2011 [11]	-	-	33,1 tys.	31,2 tys.	34,9 tys.	33,6 tys.	-
Wszyscy pacjenci (kody ICD-10 C18-C21)							
Śliwczyński 2011 [11]	77 tys.	80 tys.	84 tys.	85 tys.	88 tys.	85 tys.	-

a) 36 osób na 100 tys. ubezpieczonych; b) 38 osób na 100 tys. ubezpieczonych

2.6. Populacja, w której panitumumab jest obecnie stosowany

Panitumumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” – program opisany załącznikiem B.4. właściwego obwieszczenie Ministra Zdrowia [4].

Kryteria kwalifikacji do tego programu obejmują pacjentów po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, jaka obowiązywała w okresie wprowadzenia programu lekowego, warunkiem kwalifikacji pacjenta do leczenia jest potwierdzenie braku mutacji w genie KRAS i potwierdzenie ekspresji EGFR. Aktualne wskazanie panitumumabu obejmuje pacjentów z brakiem mutacji w genach KRAS i NRAS, nie jest natomiast wymagane potwierdzenie ekspresji EGFR.

W ramach programu lekowego, w zakresie którego finansowany jest panitumumab, dostępne są również bewacyzumab i cetuksymab (por. rozdział 1.3).

Zgodnie ze sprawozdaniami NFZ [12, 13], w pierwszym półroczu funkcjonowania programu leczenia raka jelita grubego terapii poddano 826 pacjentów, a w drugim półroczu – 803 (Tabela 6). Dane prezentowane przez NFZ nie przedstawiają liczby osób leczonych panitumumabem.

Tabela 6.
Pacjenci z rakiem jelita grubego leczeni w ramach programu lekowego wg NFZ

Jednostka organizacyjna	07.2012–12.2012		01.2013–06.2013	
	Leki w programie	Program	Leki w programie	Program
Poradnia chemioterapii	3	4	-	1
Ambulatorium ogólne	25	25	24	25
Oddział chorób wewnętrznych	2	2	-	-
Oddział hematologiczny	15	9	12	11
Oddział onkologiczny	444	370	401	391
Oddział onkologii klinicznej/chemioterapii	337	285	366	347
Razem	826	695	803	775

Źródło: sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2012 roku [13], sprawozdanie NFZ za II kwartał 2013 roku [12]

Dane Opolskiego Centrum Onkologii za okres od lipca 2012 do czerwca 2013 roku (pierwszy rok funkcjonowania programu lekowego) wskazują, iż w tym okresie 10 pacjentów otrzymało bewacyzumab, 13 leczonych było panitumumabem a u 4 osób zastosowano cetuksymab [14]. Przeniesienie struktury leczenia z tego ośrodka na całą Polskę prowadzi do oszacowania, że aktualnie panitumumabem leczonych jest w jednym półroczu ok. [REDACTED] pacjentów.

2.7. Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano na podstawie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego jako pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (potwierdzone przerzuty w

narządach odległych), wcześniej nieleczonych z powodu rozszania nowotworu. Warunkiem kwalifikacji pacjenta do leczenia panitumumabem jest brak możliwości przeprowadzenia radykalnej metastazektomii i potwierdzenie prawidłowego stanu genu RAS. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego przedstawione zostały w rozdziale 1.6.

Liczebność populacji docelowej określona została na podstawie danych z krajowego rejestru nowotworów, europejskich rejestrów onkologicznych, badań epidemiologicznych i badań opisujących opcje leczenia w zaawansowanym raku jelita grubego. Opis wymienionych źródeł danych i sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej przedstawiony został w dalszej części rozdziału.

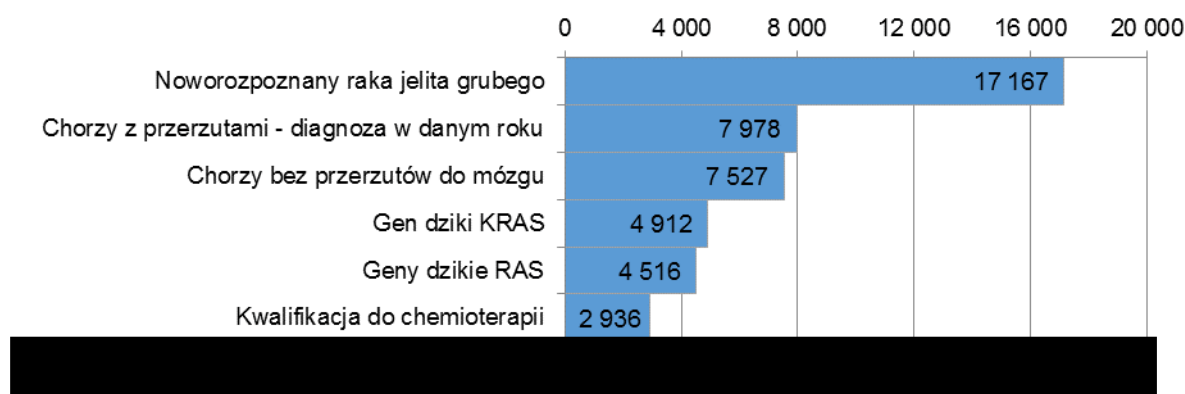
Na potrzeby obliczeń przyjęto upraszczająco, że liczba prognozowanych pacjentów z mCRC diagnozowanych w kolejnych latach analizy odpowiada liczbie prognozowanych diagnozowanych pacjentów w kolejnych latach kalendarzowych 2014–2016 (dla 1. roku analizy, tj. dla okresu od 1 lipca 2014 do 30 czerwca 2015 przyjęto zapadalność jak dla roku 2014, dla 2. roku analizy, tj. dla okresu od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2016 przyjęto zapadalność jak dla roku 2015 oraz dla 3. roku analizy, tj. okresu od 1 lipca 2016 do 30 czerwca 2017 roku przyjęto zapadalność jak dla 2016 roku).

Tabela 7.
Etapy obliczania populacji docelowej

Populacja	Liczba pacjentów			Oszacowanie	Źródło danych
	1. rok	2. rok	3. rok		
Nowo rozpoznany raka jelita grubego	17 167	17 588	18 010	Prognoza na podstawie danych za 1999-2010	KRN (rozd. 2.7.1)
Chorzy z przerzutami	7 978	8 184	8 386	-	(rozd. 2.7.2)
przerzuty synchroniczne	4 291	4 397	4 502	25% ^a	Badania epidemiologiczne
przerzuty metachroniczne	3 687	3 787	3 884	Od 8% do 1% rocznie w 1–10 roku od diagnozy ^b	Dane norweskie
Chorzy bez przerzutów do mózgu	7 527	7 720	3887	94,3% ^c	Badania epidemiologiczne (rozd. 2.7.2)
Chorzy z prawidłowym stanem genu KRAS	4 912	5 038	5 163	65% ^c	COSMIC (rozd. 2.7.4)
Chorzy z prawidłowym stanem genu RAS	4 516	4 632	4 747	92% ^d	Raport EMEA (rozd. 2.7.4)
Kwalifikacja do chemioterapii	2 936	3 011	3 085	65% ^c	Krzemieński 2009 (rozd. 2.7.5)
Dobra sprawność ogólna i brak przeciwwskazań do terapii skojarzonej	█	█	█	█	█

a) W momencie diagnozy raka jelita grubego; b) wzięto pod uwagę chorych zdiagnozowanych max. 10 lat wstecz; c) spośród chorych z przerzutami; d) spośród chorych z dzikim genem KRAS

Wykres 1.
Populacja docelowa – oszacowanie na 1. rok analizy



2.7.1. Zapadalność na raka jelita grubego

Dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego (rozpoznanie C18-C19 wg klasyfikacji ICD-10) wśród osób dorosłych pozyskano z Krajowego Rejestru Nowotworów [15]. Dane z tego rejestru stanowią najbardziej wiarygodne źródło o epidemiologii nowotworów w Polsce [16].

Sposób podziału na kategorie wiekowe w KRN nie pozwala na obliczenie dokładnej liczby chorych po 18. roku życia. Ponieważ jednak zachorowalność w grupie wiekowej 15-19 jest niewielka (w latach 1999–2010 średnio 4 pacjentów), w analizie pominięto tę grupę pacjentów i prognozę zachorowalności przeprowadzono w oparciu o dane dla w wieku 20 lat i starszych.

W latach 1999–2010 liczba nowo diagnozowanych przypadków raka jelita grubego wzrastała średnio o ok. 420 osób każdego roku, osiągając w 2010 roku poziom 15,5 tys. rozpoznań. Dalsza prognoza na lata 2014–2016 wskazuje, iż rak jelita grubego będzie corocznie diagnozowany u 17–18 tys. osób (Tabela 8, Wykres 2).

Dane o zapadalności na raka jelita grubego stanowią podstawę obliczeń populacji docelowej – w oparciu o liczbę zdiagnozowanych pacjentów z nowotworem jelita grubego określona została liczba pacjentów z rakiem w postaci uogólnionej, tj. osób, u których wystąpiły przerzuty odległe. Szczegóły obliczeń opisano w dalszej części rozdziału.

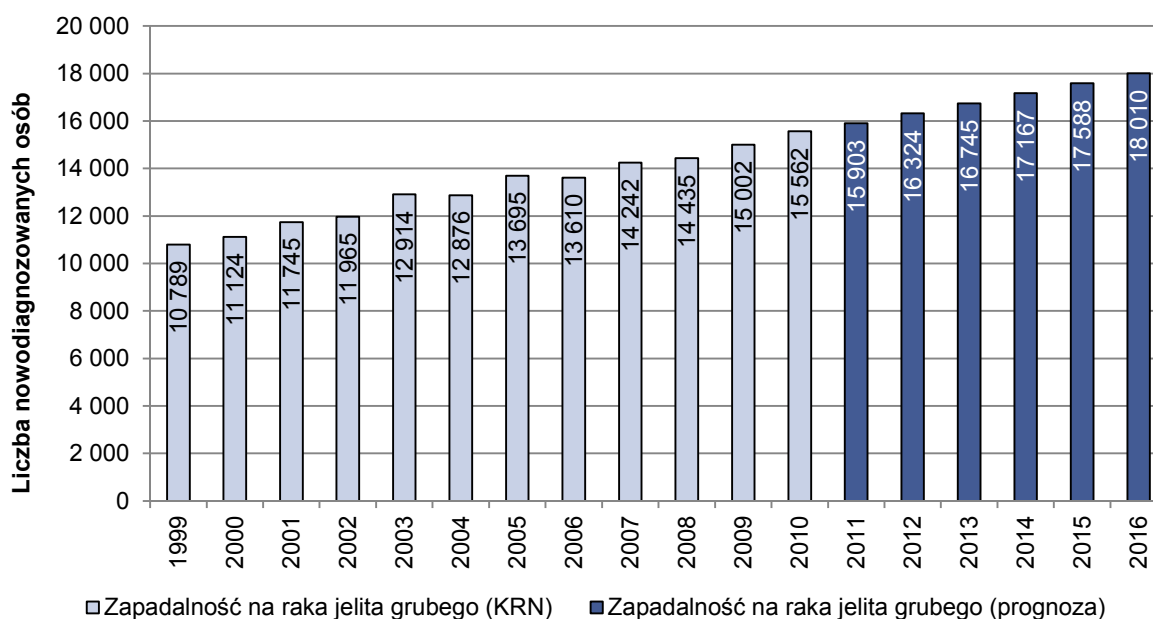
Tabela 8.
Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce

Rok	Umiejscowienie nowotworu			
	Okrężnica (C18)	Zgięcie esiczo-odbytnicze (C19)	Odbytnica (C20)	Łącznie
1999	6 506	400	3 883	10 789
2000	6 221	508	4 395	11 124
2001	6 779	489	4 477	11 745
2002	6 771	478	4 716	11 965
2003	7 457	606	4 851	12 914
2004	7 541	623	4 712	12 876

Rok	Umiejscowienie nowotworu			
	Okrężnica (C18)	Zgięcie esiczo-odbytnicze (C19)	Odbytnica (C20)	Łącznie
2005	7 889	672	5 134	13 695
2006	7 836	695	5 079	13 610
2007	8 168	828	5 246	14 242
2008	8 254	845	5 336	14 435
2009	8 816	865	5 321	15 002
2010	9 115	952	5 495	15 562
2011	-	-	-	15 903
2012	-	-	-	16 324
2013	-	-	-	16 745
2014	-	-	-	17 167
2015	-	-	-	17 588
2016	-	-	-	18 010

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów [15] (1999–2010) i prognoza na podstawie tych danych (lata 2011–2016)

Wykres 2.
Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce



Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów [15] (1999–2010) i prognoza na podstawie tych danych (lata 2011–2016)

2.7.2. Przerzuty odległe

Odsetek pacjentów z odległymi przerzutami wśród pacjentów z rakiem jelita grubego określony został odrębnie dla

- pacjentów z nowym rozpoznaniem – przerzuty synchroniczne, występujące w momencie diagnozy nowotworu;
- pacjentów, u których rak jelita grubego został zdiagnozowany w poprzednich latach – przerzuty metachroniczne, rozwijające się w toku progresji choroby.

Dane dotyczące częstości występowania przerzutów (IV stadium nowotworu) wśród pacjentów z nowotworem złośliwym jelita grubego pozyskano z europejskich rejestrów nowotworów (odnaleziono 6 rejestrów publikujących informacje o stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy) [17–22]. Ponadto przeszukano bazę PubMed [23] pod kątem dodatkowych danych z rejestrów onkologicznych oraz bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [24] pod kątem danych specyficznych dla populacji polskiej, strategie wyszukiwania przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9), a odnalezione źródła danych opisano w dalszej części rozdziału.

Tabela 9.
Strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych

Baza	Strategia	Data przeszukania	Liczba wyników
GBL	NOWOTWORY JELITA GRUBEGO - EKONOMIKA OR NOWOTWORY JELITA GRUBEGO - EPIDEMIOLOGIA OR NOWOTWORY JELITA GRUBEGO - ŚMIERTELNOŚĆ	5 IX 2013	108
PubMed	(burden OR epidemiol* OR incidence OR abundance OR morbidity OR prevalence) AND (registry[Title/Abstract]) AND (cancer) AND (rectal OR colon OR colorectal OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND (advanced OR metastas* OR metastat*)	26 IX 2013	374

Przerzuty synchroniczne

Dostępne dane o stadium nowotworu w momencie diagnozy raportowane bezpośrednio przez rejestry onkologiczne obejmują następujące regiony: Czechy, Słowacja, Irlandia, Słowenia, Ukraina oraz Londyn. W analizie uwzględniono tylko najbardziej aktualne dane z każdego z tych rejestrów. Odsetek pacjentów z przerzutami synchronicznymi wynosi wg tych rejestrów 20–29% (Tabela 10).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w rejestrach europejskich

Rejestr	Czas diagnozy	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi ^a
Ukraina [17]	2012	19,78%
Słowenia [18]	2009	23,52%
Irlandia [19]^b	2005–2009	24,79%
Czechy [20]	2010	25,45%
Słowacja [21]	2007	25,98%
Londyn [22]	2003–2007	28,75%

a) chorzy z nieznanym stadium choroby zostali proporcjonalnie przydzieleni do grup I, II, III i IV;
b) dane nie uwzględniają pacjentów z nowotworem złośliwym odbytu i kanału odbytu (C21)

Spośród publikacji odnalezionych w ramach przeszukań baz GBL i PubMed, w 21 przedstawiono częstość występowania przerzutów synchronicznych. Odsetek pacjentów diagnozowanych w zaawansowanym stadium nowotworu wynosi wg tych źródeł od 9% do 19% w USA i od 17% do 33% w Europie (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w odnalezionych publikacjach

Publikacja	Źródła danych	Czas diagnozy	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi
Scoggins 1999 [25]	Vanderbilt University Hospital Tumor Registry (USA)	1985–1997	9,32%
Fitzgerald 2009 [26]	Michigan Tumor Registry	1996–2000	13,08% ^a
Wray 2009 [27]	California Cancer Registry	1994–2004	15,36%
Hosseinali 2012 [28]	Swedish Rectal Cancer Registry	1995–2006	16,52%
Gonsalves 2012 [29]	Veteran's Affairs Central Cancer Registry (USA)	1995–2008	17,20%
Ponz de Leon 2004 [30]	Modena (Włochy)	1996–1998	17,35% ^b
Golan 2013 [31]	Surveillance Epidemiology and End Results registry (USA)	2008	18,04%
Longnecker 1989 [32]	Massachusetts Cancer Registry	1982–1987	18,41% ^b
Halpern 2008 [33]	US National Cancer Database	1998–2004	18,61%
Stefanidis 2006 [34]	Tumor Registry of the University of Texas Health Science Center at San Antonio	1985–2001	18,70% ^a
Mitry 2010 [35]	Burgundy digestive cancer registry (Francja)	1976–2005	18,95%
Lemmens 2011 [36]	Eindhoven Cancer Registry (Holandia)	2005–2008	20%
van der Pool 2012 [37]	Rotterdam Cancer Registry (Holandia)	1995–2007	20,63%
Jensen 2006 [38]	Danish Hospital Discharge Registry, Danish Cancer Registry, Civil Registration System	1977–1999	20,96% ^b
Elferink 2012 [39]	Netherlands Cancer Registry	2001–2005	21,57%
Segelman 2010 [40]	Regional Quality Registry (Sztokholm)	1995–2006	22,23% ^c
Ali 2011 [41]	National Cancer Registry (Irlandia)	1994–2005	24,42% ^b
Hackl 2011 [42]	Regensburg Cancer Registry (Niemcy)	2002	27,04%
Nedrebo 2011 [43]	Cancer Registry of Norway, Norwegian Rectal Cancer Registry	1994–2003	28,96%
Minicozzi 2012 [44]	Italian Association of Cancer Registries	2003–2005	29,34% ^b
Innos 2012 [45]	Estonian Cancer Registry	1997	33,19% ^b

a) wskazany odsetek przerzutów odnosi się do rasy białej – badanie stwierdziło istotne statystycznie różnice między rasami;

b) chorzy z nieznanym stadiem choroby zostali proporcjonalnie przydzieleni do grup I, II, III i IV;

c) badanie uwzględniało tylko kobiety

Do oszacowania częstości występowania przerzutów synchronicznych wykorzystano dane dotyczące pacjentów zdiagnozowanych w 2000 roku i później, pochodzące z państw Europejskich. Ograniczenie się do najnowszych danych jest uzasadnione zwiększającym się dostępem do badań przesiewowych, a tym samym diagnozowaniem pacjentów we wcześniejszych stadiach zaawansowania. Średni odsetek z tak wybranych źródeł danych wyniósł **25%**.

Przerzuty metachroniczne

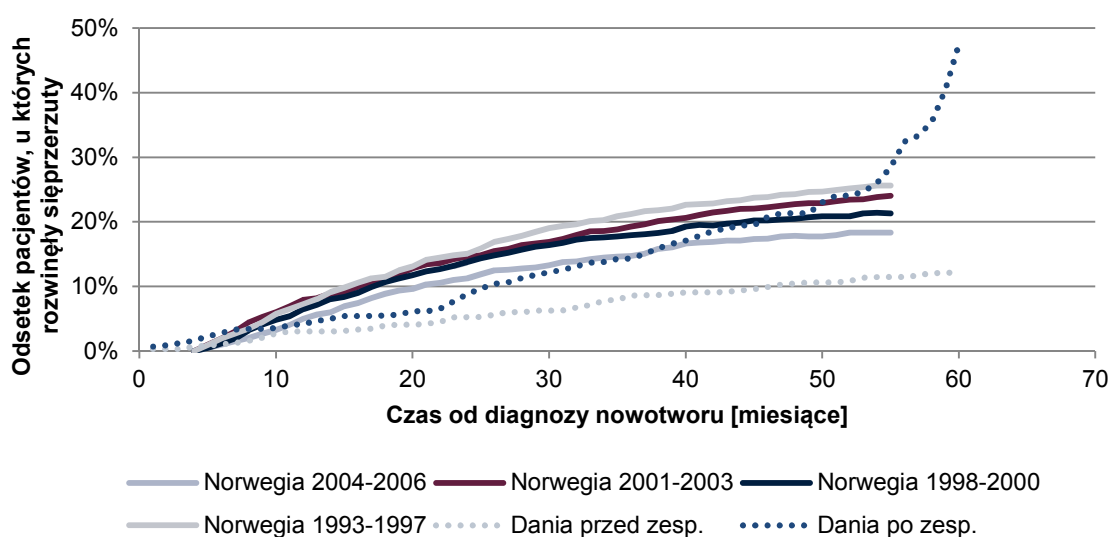
Spośród publikacji odnalezionych w bazie PubMed, w których wskazywano na odsetek metachronicznych przerzutów odległych występujących u pacjentów z nowotworem jelita grubego, tylko w dwóch opracowaniach przedstawiono dane umożliwiające określenie czasu do powstania przerzutów – Bernstein 2012 [46] (Norwegia) i Wille-Jørgensen 2013 [47] (Dania).

Dane duńskie przedstawiają porównanie występowania przerzutów przed i po wprowadzeniu w 2003 roku interdyscyplinarnych zespołów zajmujących się leczeniem pacjentów z rakiem jelita grubego (MTD, *Multidisciplinary colorectal cancer teams*). Wprowadzenie tych zespołów zwiększyło wykrywalność przerzutów blisko dwukrotnie (Wykres 3).

Dane norweskie przedstawiają z kolei występowanie przerzutów odległych w czasie dla pacjentów zdiagnozowanych w okresach 1993–1997, 1998–2000, 2001–2003 oraz 2004–2006. Na podstawie analizy krzywych czasu do wystąpienia przerzutów trudno jednoznacznie określić kierunek zmian częstości diagnozowania przerzutów odległych w kolejnych okresach (Wykres 3).

Do danych norweskich dopasowano krzywą logarymiczną, w oparciu o którą możliwe było prognozowanie przerzutów zdiagnozowanych po 5 latach od rozpoznania nowotworu. Na podstawie tej prognozy oszacowano, że po 5 latach od diagnozy nowotworu przerzuty odległe wystąpiły u 19% osób zdiagnozowanych w latach 2004–2006, u 24% osób zdiagnozowanych w latach 2001–2003, 23% zdiagnozowanych w latach 1998–2000 oraz 27% zdiagnozowanych w latach 1993–1997. Dla porównania, wg danych duńskich odsetki te wynosiły 12% i 47% przed i po wprowadzeniu zespołów interdyscyplinarnych.

Wykres 3.
Czas do wystąpienia przerzutów odległych w Danii i Norwegii



Źródło: Bernstein 2012 [46] (Norwegia); Wille-Jørgensen 2013 [47] (Dania)

Przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne wykorzystano dane dotyczące pacjentów norweskich zdiagnozowanych w okresie 2001–2003. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ bardziej aktualne dane (pacjenci zdiagnozowani w latach 2004–2006) wskazują, że odsetek osób, u których rozwija się postać uogólniona nowotworu jest niższy (19% vs 24% po pięciu latach). Ze względu na fakt, że śmiertelność wśród pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce jest wyższa niż w Norwegii [48], ryzyko rozwinięcia się przerzutów w Polsce jest najprawdopodobniej wyższe niż to, na które wskazują najbardziej aktualne dane z Norwegii.

Odsetki pacjentów, u których rozwijają się przerzuty odległe w kolejnych latach od diagnozy nowotworu – wyznaczone na podstawie regresji logarytmicznej i wykorzystane w analizie – przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 12). Ponieważ zgodnie z danymi przedstawionymi na poprzednim wykresie wraz z upływem czasu maleje odsetek pacjentów z nowo diagnozowanymi przerzutami, w analizie ograniczono się do pacjentów zdiagnozowanych nie wcześniej niż w 2004 roku (co najwyżej 10 lat wstecz).

Ze względu na fakt, że rozważana populacja obejmuje pacjentów kwalifikujących się do pierwszej linii leczenia mCRC, w obliczeniach uwzględniono wyłącznie tych chorych, u których przerzuty zdiagnozowano w latach, dla których przeprowadzana jest analiza. Założono, że u pacjentów, u których przerzuty pojawiły się w latach poprzednich, wdrożono uprzednio odpowiednie dostępne leczenie I linii mCRC i tym samym tacy chorzy nie kwalifikują się do otrzymania panitumumabu w ramach projektowanego programu lekowego.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne

Prawdopodobieństwo przerzutów	Lata od diagnozy nowotworu									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Skumulowane [%]	8,2	15,2	19,3	22,2	24,4	26,2	27,8	29,1	30,3	31,4
W danym roku [%]	8,2	7,0	4,1	2,9	2,2	1,8	1,6	1,3	1,2	1,1

Źródło: prognoza na podstawie Bernstein 2012 [46] (dane dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2001–2003)

Przerzuty do mózgu

Wystąpienie przerzutów do mózgu jest kryterium, które uniemożliwia kwalifikację chorych do proponowanego programu lekowego. Dane o częstości występowania przerzutów do mózgu zaczerpnięto z badań odnalezionych w opisanych wcześniej przeszukaniach baz PubMed i GBL. Zidentyfikowano pięć publikacji określających częstość przerzutów do mózgu (Tabela 13).

Raportowana częstość przerzutów do mózgu pomiędzy poszczególnymi rejestrami różni się wielokrotnie (0,28%–3,24% pacjentów z rakiem jelita grubego), jednak wszystkie odnalezione opracowania spójnie wskazują na relatywnie niską częstość występowania tego typu przerzutów. Ze względu na niewielkie różnice w bezwzględnych wartości raportowanych w publikacjach i znikomy wpływ szacowanego parametru na wyniki analizy oraz pomimo znacznej heterogeniczności dostępnych badań (dane dotyczą różnych okresów oraz regionów) uśredniono częstość przerzutów do mózgu ze wszystkich dostępnych opracowań. Obliczony w ten sposób odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu oszacowano na 1,42% chorych z rakiem jelita grubego, co stanowi 5,7% chorych z przerzutami synchronicznymi. Założono, że również wśród przerzutów metachronicznych przerzuty do mózgu stanowią 5,7%.

Tabela 13.
Częstość występowania przerzutów do mózgu u pacjentów z rakiem jelita grubego

Publikacja	Źródła danych	Okres diagnozy	Odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu
Dane dotyczące pacjentów w momencie diagnozy			
Mongan 2009 [49]	Dartmouth-Hitchcock Medical Center (USA)	1984-2006	2,41%
Schouten 2002 [50]	Maastricht Cancer Registry (Holandia)	1986–1995	0,28%
Średnia			1,35%
Dane dotyczące pacjentów w trakcie leczenia			
Gonsalves 2012 [29]	Veteran's Affairs Central Cancer Registry (USA)	1995-2008	0,69% ^a
Pentheroudakis 2008 [51]	dane z badań organizowanych przez Hellenic Cooperative Oncology Group	1991-2006	0,48%
Schouten 2002 [50]	Maastricht Cancer Registry (Holandia)	1986–1995	1,39%
Sundermeyer 2005 [52]	Fox Chase Cancer Center (USA)	1993-2002	3,24%
Średnia			1,45%

a) odsetek chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym

Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego – podsumowanie

Zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów z uogólnioną postacią raka jelita grubego zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Oszacowanie liczby pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Populacja	2014	2015	2016
Nowo rozpoznany raka jelita grubego	17 167	17 588	18 010
Chorzy z przerzutami synchronicznymi	4 291	4 397	4 502
Chorzy z przerzutami metachronicznymi	3 687	3 787	3 884
Razem – chorzy z przerzutami	7 978	8 184	8 386
Chorzy bez przerzutów do mózgu	7 527	7 720	7 911

2.7.3. Metastazektomie

Możliwość wykonania radykalnej metastazektomii to warunek wykluczający pacjentów z terapii w ramach projektowanego programu lekowego. Odsetek pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie leczenia radykalnego, określony został na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed. Częstość wykonywania metastazektomii w odnalezionych badaniach przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 15).

Metastazektomie w przerzutach metachronicznych są wykonywane ponad 3-krotnie częściej niż w przerzutach synchronicznych (Tabela 16).

Tabela 15.
Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego

Publikacja	Źródło	Okres	Przerzuty			
			Typ	Ogółem	Synchroniczne	Meta-chroniczne
Tan 2009	Tan Tock Seng Hospital (Singapur)	2003–2007	płuca	7,10%	-	-
Leporrier 2006	Digestive Cancer Registry of Calvados (Francja)	1994–1999	wątroba	17,30%	10,40%	33,30%
Manfredi 2006	Cancer registry of Burgundy (Francja)	1996–2000	wątroba	-	7,20%	19,80%
Mitry 2010	Burgundy digestive cancer registry	1976–2005	płuca	-	4,10%	14,30%
Hackl 2011	Regensburg Cancer Registry (Niemcy)	2002	wątroba	19,10%	-	-
Mantke 2006	Brandenburg Tumor Documentation Center	1999–2004	wątroba	8,80%	-	-
Lemmens 2010	Eindhoven Cancer Registry (Holandia)	1975–2007	wszystkie	-	9,00%	-
Lemmens 2011	Eindhoven Cancer Registry (Holandia)	2008	wszystkie	-	9,00%	-
Scoggins 1999	Vanderbilt University Hospital tumor registry (USA)	1985–1997	wątroba lub płuca	-	0,00%	-
van der Pool 2012	Rotterdam Cancer Registry	2004–2007	wątroba	-	10,00%	-
van Steenberg 2010	Netherlands Cancer Registry	2004–2006	wszystkie	-	7,00%	-
Neo 2011	South Australian Clinical Registry for Metastatic Colorectal Cancer	2006–2010	wątroba	21,70%	-	-
			płuca	11,10%	-	-
Średnia – wszystkie				-	8,33%	-
Średnia – przerzuty do wątroby				16,73%	9,20%	26,55%
Średnia – przerzuty do płuc				9,10%	4,10%	14,30%

Tabela 16.
Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego: przerzuty synchroniczne vs metachroniczne

Publikacja	Typ przerzutów	Ogółem	Przerzuty synchroniczne	Przerzuty metachroniczne	Proporcja metachroniczne / synchroniczne
Leporrier 2006	wątroba	17,30%	10,40%	33,30%	3,20
Manfredi 2006	wątroba		7,20%	19,80%	2,75
Mitry 2010	płuca		4,10%	14,30%	3,49
Średnia					3,15

W analizie odsetek pacjentów, u których wykonywana jest metastazektomia w przerzutach synchronicznych, określono jako średnią z badań w których raportowano częstość wykonywania zabiegów dla wszystkich typów przerzutów – 8,33% (Tabela 15). W celu określenia odsetka pacjentów kwalifikujących się do radykalnego usunięcia przerzutów metachronicznych wykorzystano proporcję odsetków osób, u których wykonywany jest taki zabieg – 3,15 (Tabela 16), co daje 26,22%.

Odsetki osób kwalifikowanych do zabiegu metastazektomii wśród pacjentów z rakiem jelita grubego, jakie wykorzystane zostały w analizie zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 17). Przy założeniu

częstości występowania przerzutów synchronicznych i metachronicznych zgodnie z metodyką opisaną w poprzednim rozdziale (rozdział 2.7.2) przeciętnie metastazektomie można przeprowadzić u 15% chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Jest to odsetek zgodny z wartością przedstawioną w opracowaniu Van Cutsem 2006 [53], które jest próbą zestawienia wspólnych europejskich wytycznych postępowania w zaawansowanym raku jelita grubego.

Tabela 17.
Odsetki pacjentów kwalifikujących się do metastazektomii

	Przerzuty synchroniczne	metachroniczne
Odsetek pacjentów u których przeprowadzana jest metastazektomia	8,33%	26,22%

2.7.4. Odsetek pacjentów z genami RAS typu dzikiego

Kryterium kwalifikacji do programu lekowego obejmuje konieczność potwierdzenia prawidłowego stanu genu RAS, tj. wykluczenia mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2, 3 i 4.

W celu oszacowania odsetka pacjentów z genami RAS typu dzikiego skorzystano z bazy COSMIC [54] oraz informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego Vectibix i raporcie EMEA [6, 55].

Baza COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*) [54] gromadzi oraz udostępnia dane dotyczące częstości występowania mutacji genów u pacjentów z nowotworami. Dane są pozyskiwane z publikacji naukowych indeksowanych w bazie PubMed. Wyszukiwanie danych w tej bazie przeprowadzono przez zastosowanie filtrów przedstawionych w kolejnej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Filtrowanie bazy COSMIC

Poziom filtru	Wybrane opcje
Tissues	Large intestine
Sub Tissues	NS, Anus, Appendix, Caecum, Colon, Left, Rectum, Right
Histologies	NS, Aberrant crypt foci, Adenoma, Carcinoid-endocrine tumour, Carcinoma, Malignant melanoma, Other, Serrated polyp
Data przeszukania: 26 IX 2013	

Dane zawarte w bazie COSMIC wskazują, że mutacja genu KRAS występuje w 34,74% (CI_{95%}[34,33%; 35,16%]) wszystkich próbek (17 626 mutacji / 50 734 próbek). Oznacza to, że średnio 65,26% pacjentów (CI_{95%} [64,84%;65,67%]) posiada gen KRAS typu dzikiego (przedziały ufności obliczone zostały niezależnie na podstawie danych z bazy COSMIC) – (Tabela 19). Wynik ten jest zbliżony z wynikami oznaczeń w polskich ośrodkach, w których przeprowadzane były badania mutacji genu KRAS [56].

Tabela 19.
Częstość występowania genu KRAS typu dzikiego wg danych z bazy COSMIC

Gen	Liczba próbek	Liczba próbek z mutacją genu	Odsetek próbek bez mutacji genu
KRAS	50 734	17 626	65,26% CI _{95%} [64,84%;65,67%]

Baza COSMIC zawiera również informację na temat częstości mutacji innych genów RAS (częstość mutacji genu NRAS wynosi 3,84%, częstość mutacji HRAS - 0,52%), jednak nie podaje danych o łącznym występowaniu tych mutacji – przy założeniu dwóch skrajnych sytuacji, tj. że u każdego pacjenta z mutacją KRAS występuje także mutacja NRAS lub że u żadnego pacjenta z mutacją KRAS nie występuje mutacja NRAS, otrzymany zakres częstości występowania obu mutacji wynosi 35–39%, a więc prawidłowy stan genów RAS występuje u 61–65% chorych.

Ze względu na brak pewności, co do poziomu skorelowania występowania mutacji w obrębie obu genów powyższe oszacowania porównano z danymi przedstawionymi w ChPL Vectibix oraz raporcie EMEA [6, 55]. W ChPL, na podstawie danych z badania klinicznego oceniającego skuteczność panitumumabu w I linii terapii mCRC, przedstawiono informacje, że u 16% chorych z genem KRAS typu dzikiego w eksonie 2 występują także inne mutacje w genach RAS (KRAS - eksony 3. i 4. lub NRAS - eksony 2., 3., 4.). W raporcie EMEA częstość występowania poszczególnych mutacji u pacjentów z dzikim genem KRAS w eksonie 2 na podstawie tego samego badania klinicznego przedstawiona została jeszcze bardziej precyzyjnie (Tabela 20). W grupie pacjentów z dzikim genem KRAS w 2 eksonie u 9 osób występowały mutacje w eksonie 3 genu KRAS a u 7 % – mutacje w eksonach 2 i 3 genu NRAS. Mutacji w eksonach 4 genu KRAS i NRAS nie oznaczono.

Tabela 20.
Mutacje skojarzone genów NRAS i KRAS w badaniu oceniającym skuteczność panitumumabu w I linii mCRC

Parametr	Grupa KRAS dziki w eksonie 2				Grupa KRAS dziki w eksonach 2 i 3	
	Ogółem	Mutacje eksonu 3 genu KRAS	Mutacje genu NRAS	KRAS lub NRAS	N	Mutacje genu NRAS
N	656	60	48	108	596	48
Odsetek	100%	9%	7%	16%	100%	8%

Standardem wykonywania badań na obecność mutacji w genie KRAS było w ubiegłych latach badanie tylko 2 eksonu [57–59] i populację z brakiem mutacji w tym jednym eksonie określano już jako populację z dzikim genem KRAS [60]. W związku z tym prawdopodobne jest, że odsetek mutacji w genie KRAS określony na podstawie bazy COSMIC – wobec danych przedstawionych w poprzedniej tabeli – jest zaniżony, gdyż wśród osób z genem dzikim KRAS w eksonie 2. 9% chorych ma mutację genu KRAS w eksonie 3. W bazie COSMIC nie przedstawiono informacji nt. eksonów, w jakich występowały mutacje genów, niemniej jednak powyższa obserwacja w połączeniu z wcześniejszym wnioskowaniem wskazuje, iż odsetek pacjentów z prawidłowym stanem genu RAS oszacowany na podstawie bazy COSMIC może wynosić 55–65% chorych (od 65,26% x (100%-16%) do 65,26%).

Oszacowanie odsetka pacjentów spełniających kryterium kwalifikacji uwzględniające występowanie mutacji genów RAS przeprowadzono na podstawie częstości występowania mutacji genu KRAS z bazy COSMIC (34,74%, tj. 65,26% z typem dzikim KRAS) oraz częstości występowania mutacji genu NRAS u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego w eksonach 2 i 3 z badania oceniającego panitumumab (8%). Łącznie, prawidłowy stan genów RAS występuje u 60% pacjentów (65,26% x 92%), co stanowi środkową wartość z opisanego wcześniej zakresu. Wartości skrajne, tj. 55% i 65% uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Tabela 21).

Tabela 21.
Częstość występowania prawidłowych genów RAS u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – minimum	Analiza wrażliwości – maksimum
Odsetek pacjentów z prawidłowym stanem genów RAS	60%	55%	65%

2.7.5. Zastosowanie chemioterapii

Nie u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego można zastosować chemioterapię lub zastosowanie takiego leczenia jest celowe. Od tej opcji leczenia odstępuje się, gdy u pacjenta możliwe jest przeprowadzenie radykalnej resekcji przerzutów, a także gdy stan chorego nie pozwala na zastosowanie leków o wysokiej toksyczności lub gdy przerzuty są tak zaawansowane, że chemioterapia nie przyniesie pacjentowi korzyści. Odsetek pacjentów kierowanych na chemioterapię zmniejsza się wraz wiekiem chorego. W jednym z odnalezionych opracowań wskazywano, że odsetek ten wynosi 80-90% u chorych poniżej 50 r.ż, 65-75% u pacjentów w grupie wiekowej 50-69, ok. 40% w grupie osób w wieku 70-79 lat i tylko do ok. 10% u pacjentów powyżej 80 roku życia. [36]

Częstość stosowania chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach niniejszej analizy oceniana była na podstawie danych NFZ opracowanych przez Ośrodek Analiz Uniwersyteckich oraz danych z odnalezionych badań epidemiologicznych.

Dane NFZ określają częstość stosowania schematów terapeutycznych w kolejnych latach kalendarzowych u wszystkich pacjentów z diagnozą raka jelita grubego, w szczególności dostępne dane nie umożliwiają wyróżnienia pacjentów z przerzutowym nowotworem. Najnowsze dane NFZ (2012 rok) wskazują, iż 52% wszystkich chorych leczonych jest chemioterapią (Tabela 22). Ponieważ chemioterapia jest opcją stosowaną przede wszystkim u pacjentów z zaawansowanym nowotworem, odsetek ten dla chorych z mCRC powinien być wyższy. Jedyna polska publikacja, w której podano taki odsetek dla chorych z przerzutami, Krzemieniecki 2009 [61], bazuje prawdopodobnie na opinii ekspertów. Wskazano w niej, iż 65% chorych z mCRC leczonych jest w pierwszej linii chemioterapią. W pozostałych odnalezionych badaniach epidemiologicznych częstość stosowania chemioterapii u pacjentów z mCRC mieściła się w zakresie od 34% do 59% (Tabela 23).

W analizie wpływu na budżet przyjęto konserwatywnie, że odsetek pacjentów, u których można zastosować chemioterapię, to wartość przedstawiona w jedynym odnalezionym polskim źródle danych, tj. 65%. Ponieważ jednak przedstawione oszacowanie cechuje się niską wiarygodnością, w analizie wrażliwości przedstawiono także wariant w którym odsetek ten odpowiada średniej z odnalezionych zagranicznych badań epidemiologicznych – 47%.

Ponieważ w obliczeniach populacji w poprzednich krokach wyłączani są pacjenci, u których możliwe jest przeprowadzenie radykalnej metastazektomii, powyższe wartości odsetków pacjentów poddawanych chemioterapii są odpowiednio przeskalowane.

Tabela 22.
Częstość stosowania opcji leczenia raka jelita grubego wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Rok analizy	Radioterapia	Leczenie chirurgiczne	Chemioterapia	Leczenie paliatywne
2004	22,73%	74,13%	57,65%	40,00%
2005	21,55%	77,23%	59,03%	39,79%
2006	23,49%	76,47%	60,62%	40,61%
2007	22,55%	76,33%	59,68%	38,81%
2008	16,00%	82,33%	54,79%	37,04%
2009	19,55%	84,82%	54,39%	34,76%
2010	19,00%	84,59%	54,41%	31,27%
2011	20,57%	85,35%	54,41%	26,23%
2012	18,27%	83,36%	51,70%	18,36%

Tabela 23.
Częstość stosowania chemioterapii w przerzutowym raku jelita grubego wg danych z badań epidemiologicznych

Publikacja	Typ przerzutów	Liczba pacjentów	Odsetek chemioterapii
Watanabe 2013	płuca	35	34%
Minicozzi 2012	bd	bd	35%
Mitry 2010	płuca	356	37%
Luke 2005	bd	bd	39%
Leporrier 2006	wątroba	358	40%
Innos 2012	bd	166	40%
van Steenberg 2010	bd	4615	50%
Neo 2011	wątroba	1554	52%
Manfredi 2006	wątroba	692	54%
Gonsalves 2012	bd	2625	54%
Khattak 2012	1 ognisko	1207	55%
van der Pool 2012	bd	1036	56%
Hackl 2011	wątroba	236	59%

2.7.6. Sprawność ogólna i brak przeciwwskazań dla terapii skojarzonej

Zgodnie z wytycznymi prowadzenia terapii przerzutowego raka jelita grubego terapie z wyboru w I linii leczenia mCRC to schematy złożone z oksaliplatyną lub irynotekanem. Postępowanie terapeutyczne, w ramach którego wykorzystane są schematy bez oksaliplatyny lub irynotekanu, jest opcją wybieraną w przypadku przeciwwskazań dla tych substancji lub w terapii pacjentów w gorszym stanie sprawności ogólnej.

Mając na uwadze powyższe, w ocenie liczebności populacji docelowej przyjęto, że pacjenci, u których zastosowano schemat w którym nie występuje oksaliplatyna lub irynotekan, to osoby z przeciwwskazaniami do tych substancji lub ze sprawnością ogólną niższą niż wymagana w kryteriach dla programu lekowego (stan sprawności 0-1 według klasyfikacji Zuborda-WHO).

[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]

2.8. Schematy leczenia mCRC

2.8.1. Aktualne terapie

W analizie wpływu na budżet uwzględniono 3 schematy chemioterapii stosowane w terapii I linii mCRC: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI (por rozdział 1.4). Nie odnaleziono aktualnych danych określających udział tych schematów w terapii zaawansowanego raka jelita grubego. [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [63], przeżycie pacjentów z mCRC wynosi przeciętnie 2–3 lata. W okresie prognozy wpływu na budżet (3 lata) przeciętny pacjent z rakiem jelita grubego otrzyma zatem z dużym prawdopodobieństwem więcej niż jedną linię terapii. Kompleksowa ocena wpływu na budżet wymaga uwzględnienia także tego aspektu, co uczyniono w niniejszej analizie.

W obliczeniach założono, zgodnie z terapiami mCRC finansowanymi w Polsce, że możliwe są następujące ścieżki terapeutyczne:

- FOLFOX → FOLFIRI lub BSC → PMAB lub BSC,
- FOLFIRI → BEV + FOLFOX lub FOLFOX lub BSC → PMAB lub BSC,
- CAPOX → FOLFIRI lub BSC → PMAB lub BSC (tylko w analizie wrażliwości).

W III linii w schematach rozpoczynających się od FOLFOX/CAPOX refundowane są dwa leki z grupy anty-EGFR: panitumumab oraz cetuksymab. W analizie uwzględniono wyłącznie panitumumab, co w świetle nieznacznie niższych kosztów leczenia tym lekiem [4] jest upraszczającym i konserwatywnym założeniem.

Dane dotyczące długości leczenia w poszczególnych liniach terapii i odsetka pacjentów leczonych aktywnie lub paliatywnie zebrano w ramach analizy ekonomicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Odsetki pacjentów otrzymujących terapię II linii po FOLFOX/FOLFIRI, przy uwzględnieniu czasu do progresji oraz przeżycia, wyznaczono w modelu symulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami na podstawie badania PRIME, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 26.
Szacowana częstość stosowania aktualnych schematów leczenia mCRC

I linia →	II linia →	III linia	Odsetek pacjentów
FOLFOX/CAPOX →	FOLFIRI →	PMAB	■
FOLFOX/CAPOX →	FOLFIRI →		■
FOLFOX/CAPOX			■
FOLFIRI →	FOLFOX →	PMAB	■
FOLFIRI →	BEV + FOLFOX →	PMAB	■
FOLFIRI →	BEV + FOLFOX		■
FOLFIRI →	FOLFOX		■
FOLFIRI			■
Razem			■

2.8.2. Nowe terapie

W analizie wpływu na budżet uwzględniono refundację jednej nowej terapii – schematu PMAB + FOLFOX w I linii mCRC.

Podobnie jak dla aktualnych terapii, także w tym przypadku rozważono kolejne linie leczenia. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym, w II linii leczenia nie będzie można zastosować bewacyzumabu + FOLFOX, gdyż taką terapię można przeprowadzić wyłącznie u pacjentów nie leczonych wcześniej oksaliplatyną. Ponadto program lekowy nie dopuszcza możliwości stosowania leków anty-EGFR u pacjentów, u których już wcześniej zastosowano lek z tej grupy. Wobec powyższego założono, że po progresji choroby po leczeniu PMAB + FOLFOX w drugiej linii zastosowana zostanie chemioterapia nie oparta na oksaliplatynie – FOLFIRI, bądź leczenie paliatywne. Częstość stosowania tych dwóch terapii określono analogicznie jak dla aktualnie stosowanych schematów – w analizie ekonomicznej, na podstawie PRIME. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Table]

2.9. Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej

Wskazanie panitumumabu obejmujące leczenie I linii mCRC wpisane zostało do charakterystyki produktu leczniczego w listopadzie 2011 roku [6]. Wobec powyższego dostępność rzeczywistych danych rynkowych o rozpowszechnieniu panitumumabu w I linii w innych państwach jest znacznie ograniczona. Nie odnaleziono danych dotyczących rzeczywistego rozpowszechnienia lub prognoz rozpowszechnienia panitumumabu na rynkach zagranicznych. Nie odnaleziono informacji o refundacji leku w I linii chemioterapii w żadnym z państw europejskich (za wyjątkiem Belgii – Feys 2012 [66], jednak brak jest danych o zużyciu leków w tym państwie).

Wśród leków onkologicznych wprowadzanych do refundacji w ostatnich latach w Polsce nie zidentyfikowano żadnego leku o podobnym potencjale i bilansie korzyści do działań niepożądanych, którego rozpowszechnienie mogłoby być odniesieniem dla poziomu rozpowszechnienia panitumumabu.

[Redacted Table]

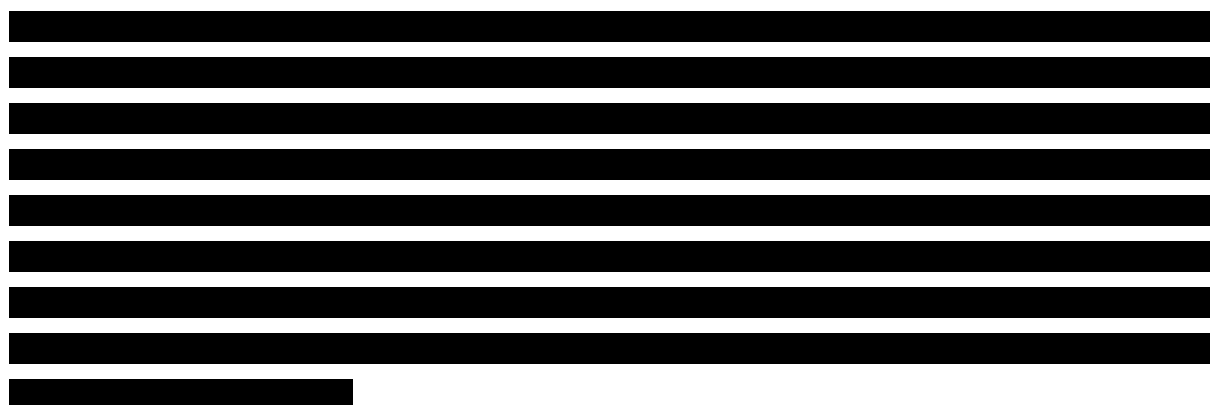
[Redacted Table]

[Redacted Table]

Tabela 29.
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią w Opolskim Centrum Onkologii

Linia chemioterapii	Liczba pacjentów
Chemioterapia adjuwantowa	■
Chemioterapia neoadjuwantowa	■
I linia	■
II linia	■
III linia	■
IV linia	■
Razem – linie leczenia ^a	■
Razem – pacjenci	■

a) Liczba linii leczenia przekracza liczbę pacjentów prawdopodobnie ze względu na to, że w ciągu jednego roku niektórzy pacjenci przeszli przez więcej niż jedną linię terapii



W oparciu o powyższe oszacowania i brak alternatywnych źródeł danych przyjęto, że docelowy poziom rozpowszechnienia panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wyniesie ■

■ Przyjęto, że pułap ten osiągnięty będzie w 3. roku realizacji programu lekowego (pacjenci włączeni do terapii w roku 2016, Tabela 30).

Tabela 30.
Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej

	1 rok realizacji programu	2 rok realizacji programu	3 rok realizacji programu
Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	■	■	■

2.10. Zastępowanie aktualnych terapii przez panitumumab

W analizie założono proporcjonalne zastępowanie aktualnie stosowanych schematów przez schemat rozpoczynający się od schematu PMAB + FOLFOX.

2.11. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w ramach programu lekowego oraz chemioterapii, obejmujące następujące kategorie:

- wydatki na refundację leków z wyróżnieniem wydatków ponoszonych w ramach programów lekowych oraz chemioterapii,
- diagnostyka, monitorowanie terapii i podanie leków.

Przeciętne koszty przypadające na pacjenta leczonego uwzględnionymi w analizie schematami określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej.

Model ten został opracowany w oparciu o badanie randomizowane oceniające skuteczność panitumumabu w I linii mCRC, a następnie dostosowany do warunków polskich. Warunki prowadzenia terapii w ramach badań randomizowanych mogą odbiegać od terapii realizowanej w warunkach realnej praktyki klinicznej. Wyniki w modelu wykorzystane w analizie wpływu na budżet wygenerowane zostały przy następujących założeniach:

1. Leczenie pacjentów zakwalifikowanych do projektowanego programu lekowego odbywa się w następującej sekwencji:

- i. PMAB + FOLFOX,
- ii. FOLFIRI / BSC,

odsetek pacjentów stosujących FOLFIRI / BSC w drugiej linii został wyznaczony na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność panitumumabu w I linii mCRC (por. rozdział 2.8.1).

2. Leczenie pacjentów z populacji docelowej poza projektowanym (aktualnie) programem odbywa się w następującej sekwencji:

- i. FOLFOX,
- ii. FOLFIRI / BSC,
- iii. PMAB / BSC (dodatkowe obliczenia w modelu),

bądź:

- i. FOLFIRI,
- ii. BEV + FOLFOX / FOLFOX / BSC,
- iii. PMAB / BSC (dodatkowe obliczenia w modelu),

odsetki pacjentów stosujących terapię drugiej linii zostały wyznaczone na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność panitumumabu w I linii mCRC (por. rozdział 2.8.1).

W przypadku schematu rozpoczynającego się od FOLFIRI założono identyczną skuteczność FOLFOX i FOLFIRI (konserwatywnie względem wyników porównania tych interwencji przez NICE [67, 68]) oraz BEV + FOLFOX i BEV + FOLFIRI [69], koszty przypisano stosownie do nazwanych schematów.

Obliczenia w modelu zostały zmodyfikowane, aby wyodrębnić pacjentów z progresją choroby po II linii aktywnego leczenia. U takiej grupy pacjentów rozważane jest wdrożenie III linii leczenia;

założono, że odsetek pacjentów leczonych BSC w III linii odpowiada średniemu odsetkowi pacjentów leczonych BSC w II linii. W III linii rozważono leczenie wyłącznie PMAB (por. rozdział 2.8.1). Średnią liczbę cykli leczenia PMABem ustalono na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność PMAB vs BSC w III linii mCRC (10 cykli) [60].

Szczegółowe dane kosztowe wygenerowane w analizie ekonomicznej zawiera plik obliczeniowy analizy wpływu na budżet (zakładki „Panitumumab”, „FOLFOX_CAPOX”, „FOLFIRI”).

Panitumumab

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Schematy leczenia

Schematy leczenia uwzględnione w analizie obejmują:

- PMAB + FOLFOX,
- BEV + FOLFOX,
- PMAB,
- FOLFOX,
- CAPOX (XELOX),
- FOLFIRI.

Koszty wyżej wymienionych schematów ustalono na podstawie cen leków z obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku [4]. Ze względu na fakt obniżenia marży hurtowej w styczniu 2014 roku do poziomu 5%, obliczenia przeprowadzono przy założeniu obowiązujących urzędowych cen zbytu, naliczając marżę hurtową na poziomie 5%. Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej [63].

W przypadku dawkowania substancji wyrażonego w jednostkach na m² powierzchni ciała przyjęto powierzchnię na poziomie 1,73 m². Dla BEV przyjęto zużycie na podstawie danych z PRIME opisanych szczegółowo w analizie ekonomicznej (Tabela 33)

Tabela 33.
Koszty jednego cyklu terapii dla uwzględnionych schematów leczenia

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl	Koszt leków na 1 cykl
PMAB + FOLFOX	Panitumumab	6 mg/kg	14	1	1	[REDACTED]	[REDACTED]
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	128,56 zł	
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	125,54 zł	
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	52,90 zł	
BEV + FOLFOX	Bevacizumab	10 mg/kg	14	1	1	11 356,83 zł	11 663,83 zł
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	128,56 zł	
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	125,54 zł	
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	52,90 zł	

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl	Koszt leków na 1 cykl
PMAB	Panitumumab	6 mg/kg	14	1	1		
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	128,56 zł	
FOLFOX	Folinian wapniowy	200 mg/m ²	14	2	1	125,54 zł	307,00 zł
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	52,90 zł	
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	925 mg/m ²	21	14	2	1 393,24 zł	1 589,85 zł
	Oksaliplatyna	130 mg/m ²		1	1	196,62 zł	
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m ²	14	1	1	172,56 zł	351,00 zł
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	125,54 zł	
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	52,90 zł	

Koszty obliczone przy założeniu marży hurtowej = 50%

Monitorowanie, diagnostyka, podanie leków i inne koszty

Poza kosztami leków w analizie uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania terapii i podania leków. Zestawienie wartości kosztów wykorzystanych w analizie ekonomicznej zawiera kolejna tabela (Tabela 34). Przedstawione koszty dotyczą 2-tygodniowego cyklu terapii.

Tabela 34.
Koszty z modelu ekonomicznego na podstawie których wygenerowano koszty dla analizy wpływu na budżet

Schemat	Monitorowanie i diagnostyka / cykl leczenia	Koszt podania / cykl leczenia
PMAB + FOLFOX		
BEV + FOLFOX	77 zł	1 144 zł
FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI	65 zł	936 zł

[Redacted]

[Redacted]

2.13. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametrów populacyjnych,
- sposobu naliczania kosztów leków,
- rozpowszechnienia panitumumabu.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 4. Ponadto w arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa, tj. populacja pacjentów spełniających wszystkie kryteria proponowanego programu lekowego, oszacowana została na [REDACTED] kwalifikowanych kolejno w latach analizy (Tabela 35).

Tabela 35.
Liczba pacjentów z populacji docelowej – pacjenci rozpoczynający I linię terapii w kolejnych latach

	1. rok	2 rok	3. rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Wydatki NFZ w scenariuszu istniejącym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

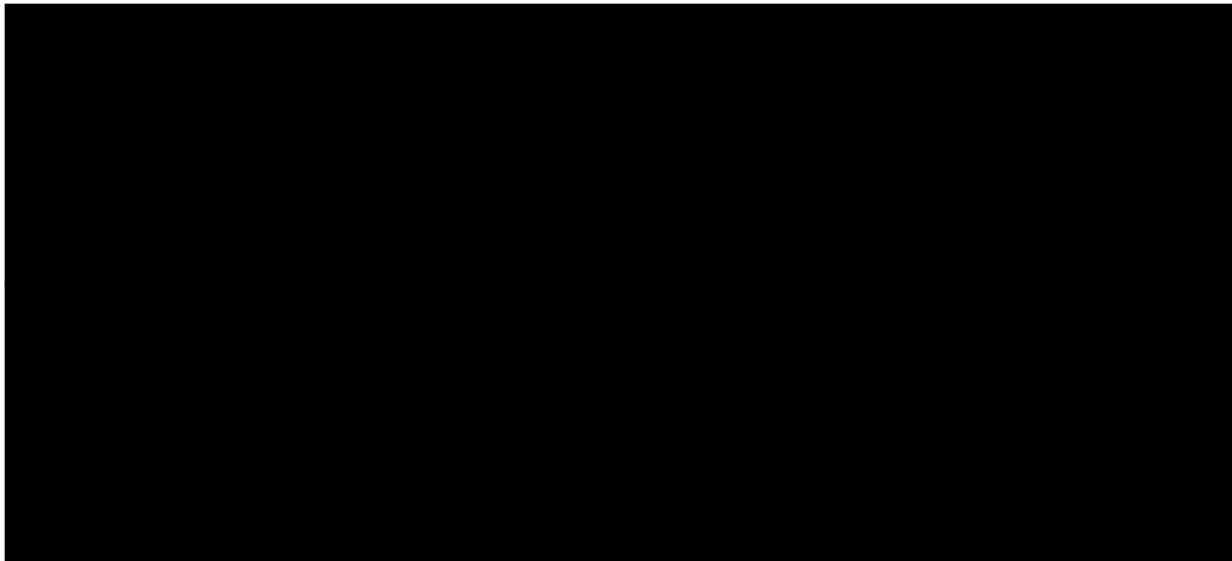
4.1.2. Wyniki – bez umowy podziału ryzyka

Tabela 43.
Wyniki analizy wrażliwości – bez umowy podziału ryzyka [mln zł]

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne	1. rok	2. rok	3. rok	
-	Podstawowy	Łącznie	■	■	■	
		Budżet na refundację	■	■	■	
		Panitumumab I linia	■	■	■	
		Panitumumab	■	■	■	
	Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	A1	Łącznie	■	■	■
			Budżet na refundację	■	■	■
			Panitumumab I linia	■	■	■
			Panitumumab	■	■	■
		A2	Łącznie	■	■	■
			Budżet na refundację	■	■	■
			Panitumumab I linia	■	■	■
			Panitumumab	■	■	■
Terapie zastępowane przez panitumumabu + FOLFOX	B1	Łącznie	■	■	■	
		Budżet na refundację	■	■	■	
		Panitumumab I linia	■	■	■	
		Panitumumab	■	■	■	
	Średnia liczba fiolek na podanie	C1	Łącznie	■	■	■
			Budżet na refundację	■	■	■
			Panitumumab I linia	■	■	■
			Panitumumab	■	■	■
C2		Łącznie	■	■	■	
		Budżet na refundację	■	■	■	
		Panitumumab I linia	■	■	■	
		Panitumumab	■	■	■	
Brak mutacji w genach RAS	D1	Łącznie	■	■	■	
		Budżet na refundację	■	■	■	
		Panitumumab I linia	■	■	■	
		Panitumumab	■	■	■	
	D2	Łącznie	■	■	■	
		Budżet na refundację	■	■	■	
		Panitumumab I linia	■	■	■	
		Panitumumab	■	■	■	

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne	1. rok	2. rok	3. rok
Kwalifikacja do chemioterapii	E1	Łącznie	■	■	■
		Budżet na refundację	■	■	■
		Panitumumab I linia	■	■	■
		Panitumumab	■	■	■
Występowanie przerzutów metachronicznych	F1	Łącznie	■	■	■
		Budżet na refundację	■	■	■
		Panitumumab I linia	■	■	■
	F2	Panitumumab	■	■	■
		Łącznie	■	■	■
		Budżet na refundację	■	■	■
		Panitumumab I linia	■	■	■
Panitumumab	■	■	■		

Wykres 4.
Łączne wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy bez RSS - podsumowanie



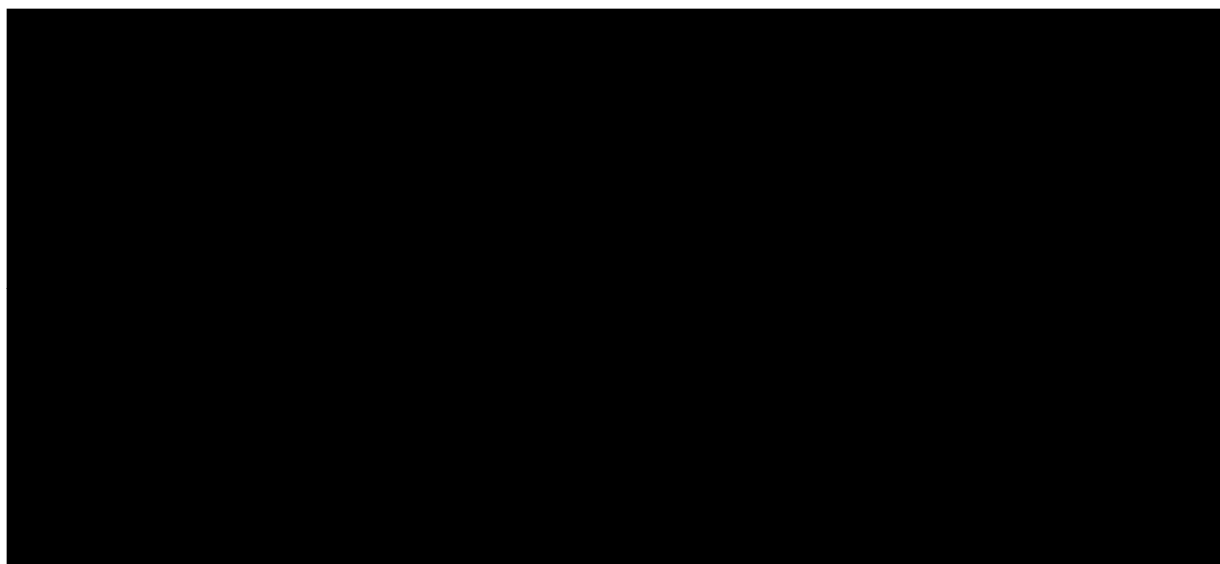
4.1.3. Wyniki – z umową podziału ryzyka

Tabela 44.
Wyniki analizy wrażliwości – z umową podziału ryzyka [mln zł]

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne	1. rok	2. rok	3. rok
-	Podstawowy	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	A1	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
	A2	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
Terapie zastępowane przez panitumumabu + FOLFOX	B1	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
Średnia liczba fiolek na podanie	C1	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
	C2	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
Brak mutacji w genach RAS	D1	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
	D2	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
Kwalifikacja do chemioterapii	E1	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■

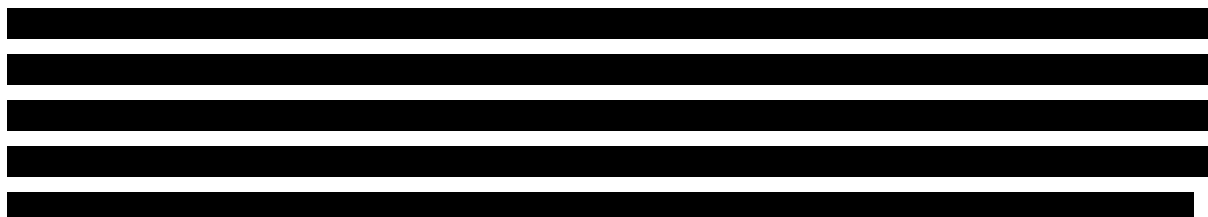
Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne	1. rok	2. rok	3. rok
Występowanie przerzutów metachronicznych	F1	PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
	F2	Łącznie z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		Budżet na refundację z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB I linia z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■
		PMAB z uwzględnieniem zwrotu	■	■	■

Wykres 5.
Łączne wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy - podsumowanie



4.1.4. Podsumowanie

Oczywisty wpływ na wydatki inkrementalne ma poziom rozpowszechnienia panitumumabu w populacji docelowej. Przy założeniu, że odsetek pacjentów korzystających z panitumumabu w I linii leczenia będzie każdego roku o 5 punktów procentowych niższy/wyższy niż w wariancie podstawowym, całkowite wydatki inkrementalne zmniejszają/zwiększają się o ok. 13%.



Czynnikiem, który może wiązać się z największym przeszacowaniem wydatków inkrementalnych jest częstość stosowania chemioterapii u pacjentów z mCRC. Przy założeniu, że odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii jest takim jak w badaniach epidemiologicznych wydatki inkrementalne są aż o 28% niższe niż wydatki wyznaczone w wariancie podstawowym.

Znacząco niższe wydatki inkrementalne niż w wariancie podstawowym wynikają mogą wynikać ponadto z obliczeń przy alternatywnych założeniach dotyczących populacji. Przy założeniu minimalnego odsetka pacjentów bez mutacji genów RAS lub niższej częstości występowania przerzutów metachronicznych wydatki inkrementalne są do ok. 9% niższe niż w wariancie podstawowym.

Najwyższe wydatki inkrementalne występują przy wariancie A2 analizy wrażliwości, tj. przy zwiększeniu rozpowszechnienia panitumumabu o 5 punktów procentowych (wariant maksymalny). Wydatki te wynoszą ██████████ w kolejnych latach i są one o ok. 13% wyższe niż w wariancie podstawowym.

Najniższe wydatki inkrementalne daje wariant E1 analizy wrażliwości, uwzględniający niższy odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii, oszacowany na podstawie badań epidemiologicznych (wariant minimalny). Wydatki te wynoszą ██████████ w kolejnych latach i są one o 28% niższe niż w wariancie podstawowym.

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Panitumumab podawany jest w postaci wlewu dożylnego. Obecnie lek ten jest stosowany u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (III/IV linia terapii), rozszerzenie wskazania refundacyjnego nie będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami na wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego obejmują – poza kryteriami w obowiązującym programie lekowym – konieczność wykonania badań genetycznych na obecność mutacji w geranie NRAS i potencjalnie również mutacji w eksonie 3 i 4 genu KRAS.

Prawdopodobna jest konieczność wskazania ośrodków i zvalidowania metod diagnostycznych dla oceny mutacji w genie. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego, obecnie w Polsce jest 5 ośrodków, w których możliwe jest przeprowadzenie badania mutacji genów KRAS i NRAS (ośrodki w Warszawie, Kielcach, Krakowie, Lublinie i Białymstoku) [63].

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

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu panitumumabu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego.

Tabela 45.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu panitumumabu ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	-
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Zakładany program nie obejmuje leczenia pacjentów w II linii chemioterapii pomimo istnienia wskazania rejestracyjne dla takiej terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Uzupełnienie opcji terapeutycznych o nową terapię celowaną może zwiększyć satysfakcję z otrzymywanego leczenia.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Niewielka – ryzyko związane z wystąpieniem ciężkich powikłań skórnych.
Możliwość wywoływania lęku	
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Podanie panitumumabu wiąże się z wzrostem toksyczności chemioterapii, w związku z czym wymagane jest udostępnienie pacjentowi szczegółowych informacji o potencjalnych konsekwencjach.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Nie dotyczy
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu

Każdego roku do programu lekowego w zaproponowanym kształcie kwalifikować będzie się [REDACTED]

Wpływ na budżet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Znaczący wzrost wydatków w kolejnych latach wynika przede wszystkim z włączenia do leczenia kolejnych pacjentów – w pierwszym roku refundacji leczenia będą tylko chorzy rozpoczynający terapię w 2. połowie roku 2014 i 1. połowie roku 2015, w drugim roku refundacji – zarówno chorzy którzy rozpoczęli terapię w okresie od lipca 2014 do czerwca 2015, jak i Ci rozpoczynający terapię w okresie lipiec 2015-czerwiec 2016. W trzecim roku rozważanego horyzontu kumulują się chorzy z 3 lat (pod warunkiem że kontynuują leczenie aktywne). Drugim czynnikiem powodującym wzrost wydatków jest założenie zwiększającego się udziału schematu PMAB + FOLFOX w I linii terapii mCRC.


Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania panitumumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika w populacji docelowej o [REDACTED] w latach analizy. Wydatki w ramach budżetu na refundację w tym horyzoncie wzrosną o [REDACTED] w odniesieniu do wydatków ponoszonych na rozważaną grupę pacjentów w przypadku braku refundacji schematu PMAB + FOLFOX w I linii mCRC.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki ma rozpowszechnienie analizowanej terapii oraz odsetek pacjentów, u których można zastosować chemioterapię. W rozważanych wariantach poziomu rozpowszechnienia całkowite wydatki inkrementalne są do [REDACTED] wyższe/nizsze niż wydatki w wariantcie podstawowym. Przyjęcie w obliczeniach, że odsetek pacjentów leczonych z zastosowaniem chemioterapii jest taki, jak wskazują na to odnalezione badania

epidemiologiczne szacowane wydatki inkrementalne są o [] niższe niż wydatki wyznaczone w wariancie podstawowym.

7. OGRANICZENIA

- Koszty prowadzenia terapii z zastosowaniem panitumumabu i jego komparatorów w przebiegu leczenia określono na podstawie analizy ekonomicznej [63], z tego powodu wszystkie ograniczenia tej analizy są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Liczba pacjentów diagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego określona została na podstawie raportów KRN [15]. Choć wydaje się, że w odniesieniu do zapadalności na nowotwory w Polsce jest to źródło o najwyższej wiarygodności, należy mieć na uwadze, że dane NFZ opisywane w kilku publikacjach wskazują na rozbieżne (zarówno niższe, jak i wyższe) wskaźniki zapadalności na raka jelita grubego [9–11]. Nie udało się ustalić przyczyn tych rozbieżności.
- Odsetek pacjentów, u których nowotwory diagnozowane są w stadium przerzutowym określono na podstawie rejestrów europejskich. Raporty KRN nie obejmują stadiów progresji choroby. Jedyne dane dotyczące występowania przerzutów dla populacji polskiej dotyczą chorych poddawanych interwencji chirurgicznej, a więc populacji różnej od populacji ogólnej osób z diagnozą raka jelita grubego [70, 71]. Uśredniony dla odnalezionych publikacji polskich odsetek pacjentów z przerzutami w momencie diagnozy to 21% w populacji osób leczonych na oddziałach chirurgicznych, a więc mniej niż przyjęta w analizie wartość 25%.
- Ryzyko rozwoju przerzutów metachronicznych zostało określone na podstawie publikacji Berstein 2012 [46], w której opisane zostały dane o progresji choroby wśród pacjentów z rakiem odbytnicy zarejestrowanych w norweskim rejestrze nowotworów. Wykorzystanie tych danych wymagało przyjęcia upraszczających założeń o zbliżonym ryzyku rozwoju przerzutów u wszystkich pacjentów z rakiem dowolnego odcinka jelita grubego oraz o podobnym ryzyku uogólnienia nowotworu u pacjentów w Polsce i Norwegii (by zminimalizować ryzyko niedoszacowania liczby przerzutów, w analizie wykorzystano dane pacjentów norweskich zdiagnozowanych 10 lat temu).
- W analizie przyjęto konserwatywnie, że 65% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego stosowana jest chemioterapia. Odsetek ten jest wyższy niż odsetki w każdej z odnalezionych publikacji, w których omówione zostało postępowanie terapeutyczne u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, na taką częstość stosowania chemioterapii wskazywano tylko w jednej publikacji poglądowej [61]. Ze względu na fakt, że zgodnie z wytycznymi (szczegółowy opis w analizie problemu decyzyjnego [1]), chemioterapia jest podstawową opcją terapeutyczną w przypadku zaawansowanego raka jelita grubego, w analizie założono konserwatywnie maksymalnie częste zastosowanie takiego leczenia.
- W analizie przyjęto, że [REDAKTOWANE] pacjentów stosujących chemioterapię to osoby z odpowiednio wysokim poziomem sprawności i dobrymi wynikami badań klinicznych (morfologia, wskaźniki czynności wątroby i nerek), by można było u nich zastosować panitumumab zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi w projekcie programu lekowego. Odniesieniem dla tego parametru była

- 
- Ocena rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej obarczona jest znaczną niepewnością. Dostępne dane pozwalają jedynie na oszacowanie maksymalnego pułapu rozpowszechnienia (dane dla rozpowszechnienia inhibitorów EGFR w III/IV linii chemioterapii), przy czym ze względu na niewielką populację w oparciu o którą przeprowadzono obliczenia, mają one ograniczoną wiarygodność. W I linii założono identyczne rozpowszechnienie PMAB co anti-EGFR w III/IV linii terapii, wydaje się jednak, że o wdrożeniu terapii w I linii decydują inne względy (m.in. większe możliwości terapeutyczne) niż wybór terapii III/IV linii.
 - W analizie pominięto oszczędności wynikające z braku konieczności przeprowadzania ponownych testów KRAS u pacjentów kwalifikowanych do 3 linii panitumumabem wśród pacjentów, u których w początkowym etapie leczenia przed ewentualną kwalifikacją do leczenia panitumumabem stwierdzono występowanie mutacji RAS.
 - W analizie nie uwzględniono refundacji cetuksymabu w I linii chemioterapii, należy się jednak spodziewać, że dla obu leków z grupy inhibitorów EGFR decyzje refundacyjne mogą być wydane w tym samym lub nieodległym momencie. W obecnym programie lekowym leki te mają równorzędną pozycję (III linia chemioterapii).

8. DYSKUSJA

Celem analizy była prognoza wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem panitumumabu w I linii chemioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Podstawową determinantą wielkości prognozowanych wydatków jest liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Liczebność populacji oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia z programu, na podstawie opublikowanych danych statystycznych, w szczególności danych z rejestrów onkologicznych, danych o prowadzeniu chemioterapii w Polsce i założeń własnych.

Liczbę osób z zaawansowanym rakiem jelita grubego, z diagnozą przerzutów w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na 8–8,4 tys. osób rocznie. Z tej grupy ponad 50%, tj. 4,5-4,7 tys. osób pacjentów rocznie to osoby spełniające podstawowe kryteria włączenia do programu lekowego, tzn. nieobecność mutacji w genach RAS i brak przerzutów do mózgu.

Tylko część tej podgrupy pacjentów może realnie kwalifikować się do terapii w programie lekowym - pewna podgrupa pacjentów kwalifikuje się bezpośrednio do leczenia chirurgicznego (metastazektomia), natomiast u części osób stosuje się wyłącznie leczenie objawowe. W analizie przyjęto założenie, że 65% pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu w zakresie braku przerzutów do mózgu i nieobecności mutacji w genach RAS to osoby, u których zastosowana zostanie chemioterapia. Odsetek ten jest wyższy niż wartości raportowane we wszystkich odnalezionych badaniach epidemiologicznych, wydaje się jednak, że w warunkach polskich chemioterapia pozostaje najczęściej wybieraną opcją leczenia u pacjentów z uogólnioną postacią raka jelita grubego. W kolejnym etapie oceny liczebności populacji docelowej przyjęto, że u ok. połowy pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii stan sprawności ogólnej i brak przeciwwskazań do oksaliplatyny umożliwia zastosowanie schematu panitumumab + FOLFOX. [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że w wielu krokach obliczania liczebności populacji docelowej konieczne było przyjęcie pewnych uproszczeń i w rzeczywistości wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia może różnić się od populacji uwzględnionej w obliczeniach. Niepewność dotycząca liczby pacjentów leczonych i diagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego znajduje swoje odzwierciedlenie w odnalezionych analizach danych NFZ w zakresie populacji z rakiem jelita grubego [9–11]. Pomimo deklarowania przez autorów tych analiz podobnych kryteriów włączania rekordów z baz NFZ, wskazywane w poszczególnych publikacjach wartości różnią się pomiędzy sobą wielokrotnie. Autorom tych publikacji nie udało się ponadto wyjaśnić rozbieżności pomiędzy danymi NFZ a danymi

Krajowego Rejestru Nowotworów. W tym kontekście nawet parametr, który uznaje się powszechnie za wiarygodny, tj. liczba nowych rozpoznań raportowana przez KRN, może być w rozważanej sytuacji uznany za parametr niepewny.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące występowania przerzutów u pacjentów z rakiem jelita grubego określone zostały na podstawie rejestrów zagranicznych. Zakres danych zbieranych udostępnianych obecnie przez KRN nie obejmuje parametrów opisujących poziom zaawansowania nowotworu. Dane o liczbie pacjentów diagnozowanych z uogólnioną postacią nowotworu jelita grubego raportowane przez rejestry europejskie są bardzo spójne, co pozwala oczekiwać, że częstość rozpoznawania u pacjentów przerzutów raka jelita grubego jest podobna w całej Europie, w tym w Polsce. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że przeżycia pięcioletnie pacjentów z rakiem jelita grubego są w Polsce zauważalnie niższe niż w większości państw europejskich, co może sugerować, że poziom zaawansowania raka jelita grubego jest przeciętnie w Polsce wyższy niż w innych państwach. W takiej sytuacji populacja określona w analizie może być niedoszacowana.

Częstość występowania mutacji genów RAS oszacowano w oparciu o dane z dużej bazy oznaczeń mutacji genów COSMIC. Ze względu na brak precyzyjnej i stałej w czasie definicji „braku mutacji”, oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do programu ze względu na to kryterium jest obciążone niepewnością. Zgodnie z projektem programu lekowego, w celu włączenia terapii panitumumabem konieczne jest potwierdzenie braku mutacji w eksonach 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS. W realizowanym obecnie programie lekowym dla panitumumabu wymagana jest tylko ocena mutacji genu KRAS, przy czym zapisy programu nie precyzują zakresu oznaczeń i prawdopodobnie u większości pacjentów oceniano wyłącznie kodony w obrębie eksonu 2 [57]. Niepewność w zakresie definicji przekłada się bezpośrednio na niepewność w zakresie szacowanego odsetka pacjentów bez mutacji.

Na ryzyko błędnego oszacowania liczby pacjentów bez mutacji genów RAS wskazuje też rozbieżność pomiędzy wynikami przeprowadzonych oszacowań a danymi z badania PRIME. W analizie na podstawie 2 kroków obliczeń (populacja z dzikim genem KRAS, populacja z dzikim genem NRAS w podgrupie osób z dzikim genem KRAS) oceniono, że 60% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego nie ma mutacji w genach RAS. Równocześnie w badaniu PRIME tylko u 43% pacjentów poddanych randomizacji potwierdzono brak mutacji w genach RAS. Rozbieżność ta wynika z kilku czynników. Nie u wszystkich pacjentów w badaniu PRIME przeprowadzone zostały odpowiednie badania genetyczne: u 7% pacjentów nie zweryfikowano mutacji w eksonie 2 genu KRAS, a u 5% pacjentów, u których potwierdzono brak mutacji w eksonie 2 genu KRAS nie przeprowadzono dalszych testów na mutacje w pozostałych genach RAS lub testy te nie umożliwiły oznaczenia statusu mutacji. Dodatkowym elementem, który wpływa na rozbieżność tych parametrów są omówione powyżej trudności z ustaleniem definicji „braku mutacji” w genie KRAS. Obowiązujące standardy wykonywania oznaczeń dla tego genu zmieniały się w czasie. Zastosowana w pierwszym etapie obliczeń wartość 35% - odsetek pacjentów z mutacją w genach KRAS (wszystkie eksony) jest względnie bliska wartości opisującej odsetek pacjentów z dzikim genem KRAS w obrębie 2 eksonu

wśród pacjentów, u których przeprowadzono odpowiednie oznaczenia w badaniu PRIME (40%). Jest prawdopodobne, że dane z bazy COSMIC, na podstawie których określono częstość mutacji w genach KRAS są – podobnie jak początkowe oznaczenia w badaniu PRIME - ograniczone do informacji o mutacjach w 2 eksonie genu KRAS. Oznacza to, że częstość mutacji ogółem przyjęta w analizie może być niedoszacowana (tym samym – liczebność populacji bez mutacji może być przeszacowana). W sytuacji, w której jednoznaczne ustalenie zakresu oznaczeń w bazie COSMIC jest niemożliwe, a jednocześnie baza ta pozostaje najbardziej wiarygodnym źródłem danych (blisko 51 tysięcy zbadanych próbek vs 1,1 tys. próbek w badaniu PRIME, zbieżność z wynikami oznaczeń w populacji polskiej [56]), założono taką interpretację zakresu oznaczeń w próbkach, zgodnie z którą kryteria kwalifikacji do programu spełnia maksymalnie wielu pacjentów (założenie konserwatywne).

Osobnego komentarza wymaga kwestia rozpowszechnienia leku. Uwzględnienie we wskazaniach rejestracyjnych dla panitumumabu leczenia w I linii przerzutowego raka jelita grubego miało miejsce stosunkowo niedawno (w listopadzie 2011 roku [6]) i w związku z tym dostępność leku dla pacjentów z tym wskazaniem jest jeszcze ograniczona. Nie udało się odnaleźć stosownych danych, jakie pozwoliłyby na ocenę dynamiki zużycia leku wśród pacjentów rozpoczynających chemioterapię. Poziom rozpowszechnienia, jaki przyjęto w obliczeniach, określono w odniesieniu do dostępnych danych o skali zastosowania inhibitorów EGFR w III/IV linii leczenia. Wśród 55 terapii realizowanych w Opolskim Centrum Onkologii w ciągu 1. roku realizacji programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w III lub IV linii, 17 terapii zrealizowano z zastosowaniem inhibitorów EGFR. ■

Należy zwrócić uwagę, że choć w obu przypadkach mamy do czynienia z tym samym lekiem i z podobnym wskazaniem do terapii, sytuacja wprowadzania leku u pacjentów w pierwszej linii i po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia różnią się między sobą zasadniczo. W przypadku osób, które nie odpowiedziały na dotychczasowe terapie, zakres dostępnych opcji leczenia jest już znacznie ograniczony. Decyzji o zastosowaniu potencjalnie obciążającego leczenia nie można już odkładać – inne schematy zostały już wykorzystane. Z tego powodu wydaje się, że rozpowszechnienie innowacyjnych terapii w II/IV linii powinno być wyższe niż ich rozpowszechnienie w I linii leczenia, gdy zakres dostępnych opcji jest jeszcze stosunkowo szeroki. Ograniczenie skali rozpowszechnienia panitumumabu w I linii leczenia może wynikać też z konkretnych uwarunkowań systemowych. Przy założeniu zachowania obecnego statusu refundacyjnego panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardową chemioterapią, zastosowanie w I linii leczenia panitumumabu wyklucza możliwość zastosowania któregoś z innowacyjnych leków na dalszym etapie leczenia. Obawa przed zamknięciem drogi do nowych leków w przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu może ograniczać skalę zastosowania panitumumabu w populacji docelowej. Z drugiej strony, należy mieć na uwadze, że pacjenci włączani tak do istniejącego, jak i

projektowanego, programy lekowego muszą spełniać określone kryteria sprawności ogólnej. Pomimo mniej restrykcyjnych kryteriów dla pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii może się okazać, że stan zaawansowania choroby u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia jest już – przeciętnie – tak poważny, że możliwości kwalifikacji do programu lekowego są w tej grupie istotnie ograniczone. Wówczas rozpowszechnienie w I linii terapii, wśród pacjentów z noworozpoznanymi przerzutami, a więc prawdopodobnie bardziej sprawnych, może przewyższać rozpowszechnienie w III/IV linii leczenia. Wysoka skuteczność terapii wyrażająca się w istotnym statystycznie dłuższym przeżyciu pacjentów jest czynnikiem, który pozwala oczekiwać, że rozpowszechnienie leku w I linii, pomimo możliwości zastosowania mniej obciążających pacjentów schematów będzie wysokie.

Włączenie do systemu refundacji panitumumabu w I linii chemioterapii jest uzupełnieniem obecnej struktury refundacji leków innowacyjnych dla pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Obecnie pacjenci mogą korzystać z nowoczesnych terapii dopiero od drugiej linii leczenia, co praktycznie uniemożliwia wykorzystanie potencjału tych leków do leczenia radykalnego przez umożliwienie przeprowadzenia zabiegu resekcji przerzutów. Dzięki rozszerzeniu zakresu refundacji panitumumabu, wybór momentu właściwego dla rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem preparatu innowacyjnego w populacji docelowej, będzie mógł być dokonany w sposób indywidualny dla każdego pacjenta.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ i 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.
2. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging 7th Edition. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Cancer%20Staging%20Poster%20Picture%20Library/ColonPoster.JPG>.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Porównanie efektywności panitumumabu dodanego do schematu chemioterapii FOLFOX ze schematem FOLFOX 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.
4. 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).
5. Departament Gospodarki Lekami NFZ. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do czerwca 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5680> (17.10.2013).
6. Vectibix - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126372/anx_126372_pl.pdf (26.9.2013).
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (7.2.2013).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (9.5.2013).
9. Didkowska JA, Wojciechowska U, Kozierekiewicz A, i in. Porównanie liczebności zbiorów Krajowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Funduszu Zdrowia na przykładzie nowotworów piersi u kobiet i nowotworów jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2012; 8(4):129–142.
10. Gilewski D, Kozierekiewicz A. Nie chemią, ale sposobem. *Menedżer Zdrowia*. 2012; 3:44–48.
11. Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A, i in. Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2011; 61(3):252–261.
12. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5660> (21.10.2013).
13. Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357> (21.10.2013).
14. Drosik K. Jakość danych w ocenie dostępu do leków innowacyjnych. *Innowacje w onkologii*; 20 wrzesień 2013; Warszawa. .
15. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (26.9.2013).
16. Ministerstwo Zdrowia. Konkurs ofert na wybór na lata 2013 - 2015 realizatorów programu zdrowotnego pt.: Poprawa działania systemu zbierania i rejestrowania danych o nowotworach. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m1&ms=&ml=pl&mi=234&mx=0&mt=&my=281&ma=31925> (21.10.2013).
17. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine No 14, 2011-2012. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/PDF_E/23-24-ob.pdf (26.9.2013).
18. Letno porocilo 2012 - LP_2009.pdf. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf (26.9.2013).
19. ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf. <http://www.ncri.ie/sites/ncri/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf> (26.9.2013).
20. SVOD. <http://www.svod.cz/> (24.9.2013).

21. Cancer incidence in the Slovak Republic 2007. http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf (24.9.2013).
22. Cancer in South East England. http://www.thames-cancer-reg.org.uk/informat/pubs/2011_tcr_report.pdf (24.9.2013).
23. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (26.9.2013).
24. Bazy - Główna Biblioteka Lekarska. <http://www.gbl.waw.pl/gbl/bazy.php> (26.9.2013).
25. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, i in. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Annals of surgical oncology*. 1999; 6(7):651–657.
26. Fitzgerald TL, Bradley CJ, Dahman B, i in. Gastrointestinal malignancies: when does race matter? *Journal of the American College of Surgeons*. 2009; 209(5):645–652.
27. Wray CM, Ziogas A, Hinojosa MW, i in. Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis. *Diseases of the colon and rectum*. 2009; 52(8):1359–1366.
28. Hosseinali Khani M, Pählman L, Smedh K. Treatment strategies for patients with stage IV rectal cancer: a report from the Swedish Rectal Cancer Registry. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012; 48(11):1616–1623.
29. Gonsalves WI, Wolpert J, Tashi T, i in. Assessment of prognostic factors after primary tumor resection in metastatic colon cancer patients: a Veteran's Affairs Central Cancer Registry (VACCR) analysis, 1995–2008. *Journal of surgical oncology*. 2012; 106(4):486–490.
30. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, i in. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004; 15(6):940–946.
31. Golan T, Urban D, Berger R, i in. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer*. 2013; 119(16):3084–3091.
32. Longnecker MP, Clapp RW, Sheahan K. Associations between smoking status and stage of colorectal cancer at diagnosis in Massachusetts between 1982 and 1987. *Cancer*. 1989; 64(6):1372–1374.
33. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, i in. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *The lancet oncology*. 2008; 9(3):222–231.
34. Stefanidis D, Pollock BH, Miranda J, i in. Colorectal cancer in Hispanics: a population at risk for earlier onset, advanced disease, and decreased survival. *American journal of clinical oncology*. 2006; 29(2):123–126.
35. Mityr E, Guiu B, Cosconea S, i in. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59(10):1383–1388.
36. Lemmens VEPP, de Haan N, Rutten HJT, i in. Improvements in population-based survival of patients presenting with metastatic rectal cancer in the south of the Netherlands, 1992–2008. *Clinical & experimental metastasis*. 2011; 28(3):283–290.
37. Van der Pool AEM, Damhuis RA, Ijzermans JNM, i in. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 14(1):56–61.
38. Jensen AB, Larsen M, Gislum M, i in. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. *The American journal of gastroenterology*. 2006; 101(6):1283–1287.
39. Elferink MAG, Pukkala E, Klaase JM, i in. Spatial variation in stage distribution in colorectal cancer in the Netherlands. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2012; 48(8):1119–1125.
40. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, i in. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010; 97(11):1704–1709.
41. Ali RAR, Dooley C, Comber H, i in. Clinical features, treatment, and survival of patients with colorectal cancer with or without inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011; 9(7):584–589.e1–2.
42. Hackl C, Gerken M, Loss M, i in. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(11):1475–1481.
43. Nedrebø BS, Søreide K, Eriksen MT, i in. Survival effect of implementing national treatment strategies for curatively resected colonic and rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2011; 98(5):716–723.
44. Minicozzi P, Caldarella A, Giacomini A, i in. Looking at differences in stage and treatment of colorectal cancers across Italy: a EUROCORE-5 high resolution study. *Tumori*. 2012; 98(6):671–677.
45. Innos K, Soplemann J, Suuroja T, i in. Survival for colon and rectal cancer in Estonia: role of staging and treatment. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2012; 51(4):521–527.
46. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, i in. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 14(10):e668–678.

47. Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, i in. Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013; 15(4):410–413.
 48. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, i in. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EUROCARE study. *International Journal of Cancer*. 2012; 131(7):1649–1658.
 49. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, i in. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clinical colorectal cancer*. 2009; 8(2):100–105.
 50. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, i in. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002; 94(10):2698–2705.
 51. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Kalofonos HP, i in. Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of management, outcome and clinical benefit predictors. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008; 66(3):237–247.
 52. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, i in. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2005; 5(2):108–113.
 53. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, i in. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006; 42(14):2212–2221.
 54. COSMIC: Gene analysis - KRAS. http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=KRAS&ss=all&src=tissue&in=t&sh=&sn=large_intestine&hn=all (26.9.2013).
 55. Vectibix Assessment Report EMEA/H/C/000741/II/0050. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000741/WC500148667.pdf (11.10.2013).
 56. AOTM. Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-72-2011-cetuksymab/OT-431-14_cetuksymab_CRC.pdf.
 57. Tysarowski A, Fabisiewicz A, Kolasa I, i in. Walidacja wybranych technik molekularnych oznaczania mutacji w kodonie 12 i 13 genu K-RAS przeprowadzona w pięciu ośrodkach badawczo-naukowych Polski. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(6):232–244.
 58. Christos S Karapetis LES. The Laboratory Assessment of KRAS Mutation Status in Colorectal Cancer. *The Asia-Pacific Journal of Oncology & Hematology*. 2010;
 59. Oliner K, Juan T, Suggs S, i in. A comparability study of 5 commercial KRAS tests. *Diagnostic Pathology*. 2010; 5(1):23.
 60. 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.
 61. Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, i in. Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacizumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(1):16–19.
-
63. [redacted] 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Feys T, Spencenier P. New oncology reimbursements in Belgium. *Belgian Journal of Medical Oncology*. 2012; 6(5):181–182.
 67. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Full Guideline. NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13597/56957/56957.pdf> (22.11.2013).
 68. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13597/57047/57047.pdf> (22.11.2013).
 69. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, i in. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *The oncologist*. 2012; 17(12):1486–1495.

70. Banaszkiewicz Z, Bujalski D, Jarmocik P, i in. Rak jelita grubego w wieku podeszłym; badanie retrospektywne. 2004;
71. Paluszkiewicz P, Wallner G, Bury P, i in. Rak jelita grubego w klinikach i oddziałach chirurgicznych województwa lubelskiego - cechy kliniczne i patologiczne na podstawie danych Lubelskiego Rejestru Raków Jelita Grubego. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; 58(1/2):36–40.

10. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC.....	11
Tabela 2.	Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mCRC.....	12
Tabela 3.	Preparaty refundowane w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce.....	13
Tabela 4.	Wartość refundacji leków stosowanych w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.....	15
Tabela 5.	Liczba pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego wg danych NFZ	20
Tabela 6.	Pacjenci z rakiem jelita grubego leczeni w ramach programu lekowego wg NFZ	21
Tabela 7.	Etapy obliczania populacji docelowej	22
Tabela 8.	Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce	23
Tabela 9.	Strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych	25
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w rejestrach europejskich	25
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w odnalezionych publikacjach	26
Tabela 12.	Odsetek pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne.....	28
Tabela 13.	Częstość występowania przerzutów do mózgu u pacjentów z rakiem jelita grubego.....	29
Tabela 14.	Oszacowanie liczby pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.....	29
Tabela 15.	Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego	30
Tabela 16.	Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego: przerzuty synchroniczne vs metachroniczne	30
Tabela 17.	Odsetki pacjentów kwalifikujących się do metastazektomii	31
Tabela 18.	Filtrowanie bazy COSMIC	31
Tabela 19.	Częstość występowania genu KRAS typu dzikiego wg danych z bazy COSMIC	32
Tabela 20.	Mutacje skojarzone genów NRAS i KRAS w badaniu oceniającym skuteczność panitumumabu w I linii mCRC.....	32
Tabela 21.	Częstość występowania prawidłowych genów RAS u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.....	33
Tabela 22.	Częstość stosowania opcji leczenia raka jelita grubego wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia	34
Tabela 23.	Częstość stosowania chemioterapii w przerzutowym raku jelita grubego wg danych z badań epidemiologicznych.....	34
Tabela 25.	Częstość stosowania terapii II linii po FOLFOX/FOLFIRI.....	37
Tabela 26.	Szacowana częstość stosowania aktualnych schematów leczenia mCRC	38
Tabela 27.	Częstość stosowania terapii II linii po schemacie PMAB + FOLFOX	39
Tabela 28.	Liczba pacjentów z mCRC leczonych w ramach programu lekowego w Opolskim Centrum Onkologii	39
Tabela 29.	Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią w Opolskim Centrum Onkologii	40
Tabela 30.	Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	40
Tabela 31.	Cena urzędowa panitumumabu.....	42
Tabela 32.	Koszty cyklu terapii panitumumabem	43
Tabela 33.	Koszty jednego cyklu terapii dla uwzględnionych schematów leczenia.....	43
Tabela 34.	Koszty z modelu ekonomicznego na podstawie których wygenerowano koszty dla analizy wpływu na budżet.....	44
Tabela 35.	Liczba pacjentów z populacji docelowej – pacjenci rozpoczynający I linię terapii w kolejnych latach.....	46
Tabela 36.	Całkowite wydatki NFZ na terapię pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w latach analizy – scenariusz istniejący	46

Tabela 37. Wydatki na leki w terapię pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w latach analizy – scenariusz istniejący	47
Tabela 38. Wydatki NFZ na terapię pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w horyzoncie analizy – scenariusz nowy.....	48
Tabela 39. Wydatki na leki w terapii pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w horyzoncie analizy – scenariusz nowy.....	49
Tabela 40. Wydatki inkrementalne NFZ na chemioterapię pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w latach analizy	50
Tabela 41. Wydatki inkrementalne na leki w terapii pacjentów z mCRC zdiagnozowanych w latach analizy	50
Tabela 42. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	51
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości – bez umowy podziału ryzyka [mln zł].....	52
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – z umową podziału ryzyka [mln zł]	54
Tabela 45. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu panitumumabu ze środków publicznych.....	58
Tabela 46. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	74

Spis wykresów

Wykres 1. Populacja docelowa – oszacowanie na 1. rok analizy	23
Wykres 2. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce	24
Wykres 3. Czas do wystąpienia przerzutów odległych w Danii i Norwegii.....	27
Wykres 4. Łączne wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy bez RSS - podsumowanie	53
Wykres 5. Łączne wydatki inkrementalne w horyzoncie analizy - podsumowanie	55

11. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 46.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w grudniu 2013 roku (rozdział 2.10)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.5
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.7
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdział 2.6
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdział 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdział 4.1.2
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdziały 2.7, 2.10
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdziały 2.7, 2.10, 1.7
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.4
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.7), nie zaprezentowano dodatkowych wariantów w tym zakresie.
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdział 3
	12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdział 3
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	