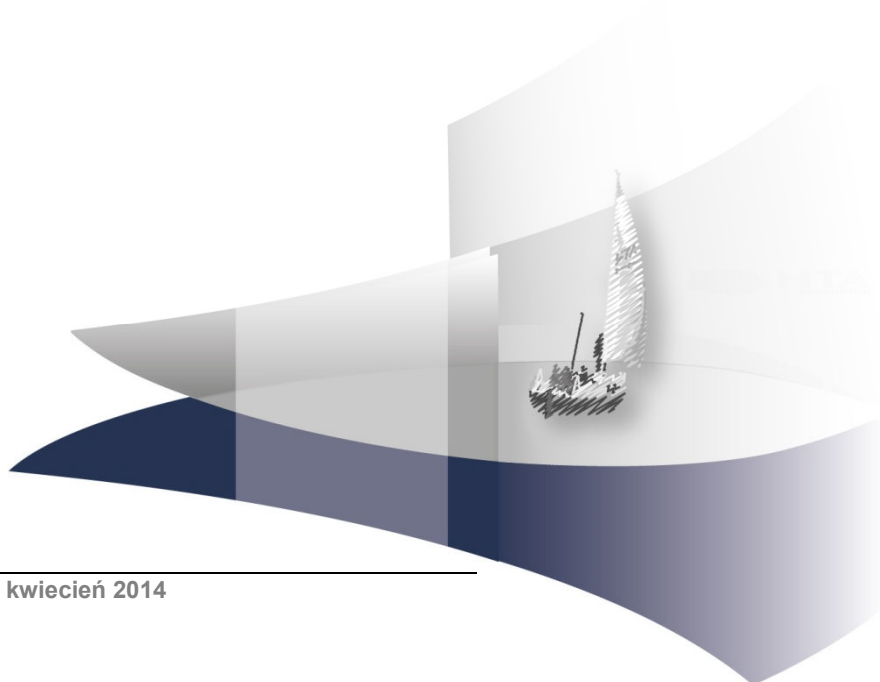


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

**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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel .....	12
1.2. Problem zdrowotny .....	13
1.3. Interwencja oceniana .....	15
1.4. Komparatory .....	15
Schemat FOLFOX .....	16
1.5. Projekt programu lekowego .....	18
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy .....	19
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna .....	21
2.2. Struktura modelu .....	21
2.3. Populacja docelowa .....	23
2.4. Porównywane interwencje .....	23
2.5. Perspektywa analizy .....	23
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	24
2.7. Efekty zdrowotne .....	24
2.8. Koszty .....	24
2.9. [Redacted] .....	[Redacted]
2.10. Dyskontowanie .....	25
2.11. Korekta połowy cyklu .....	25
2.12. Próg opłacalności .....	26
2.13. Analiza wrażliwości .....	26
Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	26
Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	27
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>28</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	28
3.2. Schematy leczenia .....	29
3.2.1. Dane w badaniu PRIME i oryginalnej wersji modelu .....	29

3.2.2.	Schematy stosowane w warunkach polskich .....	31
3.2.3.	Założenia analizy .....	31
3.3.	Efektywność interwencji .....	33
3.3.1.	I linia terapii (PMAB + FOLFOX, FOLFOX).....	33
3.3.2.	Metastezektomia .....	40
3.3.3.	Kolejne linie terapii.....	41
3.4.	Działania niepożądane.....	42
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia .....	43
3.6.	Koszty.....	46
3.6.1.	Koszty leków .....	46
3.6.2.	Monitorowanie i diagnostyka .....	54
3.6.3.	Podanie leków.....	55
3.6.4.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	56
	Neutropenia i gorączka neutropeniczna .....	57
	Toksyczność skórna .....	59
	Biegunka .....	60
	Toksyczność neurologiczna.....	61
	Hipokaliemia i hipomagnezemia.....	62
	Zmęczenie.....	63
	Mucositis .....	64
	Zator płucny.....	64
	Reakcje związane z infuzją .....	65
3.6.5.	Resekcja przerzutów.....	65
3.6.6.	Leczenie u schyłku życia.....	66
3.6.7.	Terapia BSC .....	67
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>68</b>
4.1.	Założenia.....	68
4.2.	Zasada działania .....	71
4.3.	Opcje modelu .....	72
<b>5.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>75</b>
5.1.	Analiza kosztów-konsekwencji.....	75
5.2.	Analiza kosztów-użyteczności .....	75
5.2.1.	Wyniki kliniczne.....	75
		
		
5.2.4.	Ceny progowe.....	80

<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>81</b>
6.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	81
6.1.1. Perspektywa płatnika publicznego .....	81
6.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	83
6.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	86
6.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	86
6.2.2. Wyniki .....	87
<b>7. WALIDACJA.....</b>	<b>92</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna .....	92
7.2. Walidacja konwergencji.....	92
7.3. Walidacja zewnętrzna .....	92
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>96</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>100</b>
<b>10. DYSKUSJA .....</b>	<b>101</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>104</b>
<b>12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>107</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>110</b>
<b>14. ANEKS .....</b>	<b>113</b>
14.1. Strategie wyszukiwania.....	113
14.1.1. Analizy ekonomiczne .....	113
14.1.2. Użyteczności.....	115
14.1.3. Przeżycie pacjentów z mCRC.....	118
14.2. Schematy chemioterapii stosowane w Polsce.....	118
14.3. Parametry modelu .....	121
14.4. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	130

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>BEV</b>	Bewacyzumab
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CAPOX (XELOX)</b>	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-effectiveness ratio</i> )
<b>CET</b>	Cetuksymab
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI95%</b>	95-procentowy przedział ufności ( <i>95% confidence interval</i> )
<b>CRC</b>	Rak jelita grubego ( <i>Colorectal cancer</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility ratio</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined daily dose</i> )
<b>EGFR</b>	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FOLFIRI</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)

<b>FOLFOX</b>	Schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
<b>FOLFOXIRI</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
<b>FU (5-FU)</b>	Fluorouracyl
<b>FU/LV lub 5-FU/LV</b>	Schemat chemioterapii złożony z fluorouracylu i leukoworyny
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>HUI3</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>The Health Utilities Index Mark 3</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IFL</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna w bolusie)
<b>IRIS</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan + S1)
<b>i. v.</b>	Podanie dożylne ( <i>Intravenous</i> )
<b>KRAS</b>	Gen z rodziny RAS ( <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i> )
<b>LV</b>	Leukoworyna, inaczej folinian wapnia (FA)
<b>mCRC</b>	Przerzutowy rak jelita grubego ( <i>Metastatic colorectal cancer</i> )
<b>MTC</b>	Metoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NRAS</b>	Gen z rodziny RAS ( <i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )

<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PMAB</b>	Panitumumab
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>■</b>	■
<b>S1</b>	Lek p-nowotworowy Teysuno® oparty na 3 składowych: tegafurze, gimeracylu i oteracylu
<b>TTO</b>	Metoda handlowania czasem, metoda pomiaru preferencji ( <i>Time-Trade-Off</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>XELIRI</b>	Schemat chemioterapii (irynotekan + kapecytabina))
<b>XELOX (CAPOX)</b>	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna), nazwa stosowana zamiennie z CAPOX



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności panitumumabu (Vectibix®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Obecnie w Polsce w rozważanym wskazaniu, w I linii terapii mCRC, refundowana jest wyłącznie chemioterapia, w tym schematy oparte na irynotekanie i oksaliplatynie. Bewacyzumab (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 ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, dobrano komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo panitumumabu skojarzonego ze schematem FOLFOX (PMAB + FOLFOX).

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczonych z powodu choroby rozsiaanej (I linia). Oceny opłacalności PMAB + FOLFOX w takiej populacji dokonano względem schematu chemioterapii FOLFOX. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, leków stosowanych w II linii terapii, diagnostyki, monitorowania terapii, działań niepożądanych, resekcji przerzutów, terapii BSC oraz leczenia u schyłku życia.

W analizie wykorzystano model symulacyjny przerzutowego raka jelita grubego zbudowany w celu oceny opłacalności PMAB + FOLFOX vs FOLFOX dostarczony przez Zamawiającego. Narzędzie to jest modelem markowa umożliwiając dożywotnie śledzenie rozwoju mCRC u pacjentów z rozważanej populacji. W modelu wyróżniono stany zdrowia zależne od linii leczenia i progresji choroby. Założono, że pacjenci poruszają się między tymi stanami w cyklach dwutygodniowych. Po progresji choroby po pierwszej linii terapii u pacjentów jest możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia. Po progresji choroby po terapii II linii pacjenci leczeni są za pomocą BSC (*best supportive care*).

Przejścia między stanami modelu dokonują się na podstawie prawdopodobieństw wyznaczonych z krzywych przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dane zaczerpnięto z badania PRIME: krzywą OS z tego badania stosowano zarówno dla pierwszej, jak i drugiej linii leczenia, podczas gdy PFS zastosowano tylko do pierwszej linii, a PFS dla schematów stosowanych w drugiej linii wyznaczono na podstawie badań randomizowanych oceniających skuteczność tych schematów w II linii mCRC. Odsetki pacjentów stosujących leczenie II linii i częstość stosowania poszczególnych schematów określono na podstawie badania PRIME. Dane dotyczące OS i PFS ekstrapolowano poza okres obserwacji za pomocą metod analizy przeżycia.

[REDACTED]

Model dostosowano do warunków polskich w zakresie kosztów: przypisano odpowiednie koszty terapiom uwzględnionym w modelu, a także wprowadzono adekwatne koszty podania leków, monitorowania terapii i leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono ponadto koszty metastazektomii i leczenia u schyłku życia. Koszty ustalono zgodnie z wyceną świadczeń obowiązujących w grudniu 2013 roku. [REDACTED]

[REDACTED] koszty cyklu BEV + FOLFOX (2 tyg.) wynosi 11,7 tys. zł, [REDACTED] koszt cyklu chemioterapii w schemacie FOLFOX (2 tyg.) wynosi 307 zł., a w schemacie FOLFIRI (2 tyg.) – 351 zł.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz danych informacji medycznych. Dla stanu wolnego od progresji przyjęto wartość [REDACTED] – na podstawie badania PRIME. Dla progresji choroby: 0,782 (kolejne leczenie aktywne) lub 0,681 (BSC), a [REDACTED] i 0,731 (pacjenci z nawrotem choroby po resekcji).

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

Wykorzystany model poddano walidacji zewnętrznej i konwergencji. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

## ■ Wyniki

### **Wyniki kliniczne**

[REDACTED]

### **Wyniki ekonomiczne (z uwzględnieniem RSS)**

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

***Wyniki ekonomiczne (bez uwzględnienia RSS)***

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski końcowe**

Terapia PMAB + FOLFOX daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia FOLFOX, generując jednocześnie wyższe koszty. [Redacted text block]

[Redacted text block]

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności panitumumabu (Vectibix®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia).

### Interwencja

- panitumumab (PMAB) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie).

### Komparatory

- schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*) to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C-18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C-19) raka odbytnicy (C-20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C-21). [2]

Przerzutowy (rozsziany) rak jelita grubego (mCRC) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [2]

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 genetycznych i środowiskowych. [2]

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 skuteczność niektórych form leczenia. Mutacje genów HRAS są rzadko stwierdzane u pacjentów z rakiem jelita grubego. [2]

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). [2]

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. [2]

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7 edycja z 2010 roku)**

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

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). [2]

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). [2]

### 1.3. 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. [2]

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. [3]

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®). [2]

W chwili obecnej panitumumab jest dostępny bezpłatnie w III/IV linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [2]. Zakładany sposób finansowania panitumumabu to program lekowy dla I linii leczenia (rozdział 1.5).

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej [2, 4].

### 1.4. Komparatory

Wyboru komparatorów dokonano w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego. [2]

Wybór opcji leczenia w przerzutowym raku jelita grubego zależy głównie od stanu zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta, celu leczenia, jak również możliwości podjęcia leczenia operacyjnego.

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest w Polsce dostępny bezpłatnie dla  $\geq 3$  linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. W ramach tego samego programu lekowego w tym samym wskazaniu refundowany jest także cetuksymab (CET) oraz bewacyzumab (BEV, w skojarzeniu z FOLFOX). Żaden z tych trzech preparatów (PMAB, CET, BEV) nie jest obecnie refundowany w I linii mCRC. Natomiast wszystkie substancje wchodzące w skład schematów chemioterapii: FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (CAPOX), FOLFOXIRI, IFL, FU/LV oraz XELIRI są dopuszczone do obrotu na terenie Polski: oksaliplatinę, kapecytabinę, irynotekan, fluorouracyl i folinian wapnia (leukoworyna). Ponadto, znajdują się na wykazie leków refundowanych, a zatem schematy te można uznać za finansowane ze środków publicznych i dostępne dla pacjentów

w warunkach polskich. Tegafur, uracyl, raltitrexed oraz S1 (składowa schematu IRIS) nie są obecnie refundowane w Polsce. [2]

Spośród zidentyfikowanych możliwych schematów leczenia pacjentów z mCRC wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, które poddano dalszym analizom:

- schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna),
- schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyny, leukoworyna, fluorouracyl),
- schemat XELOX (CAPOX, kapecytabina, oksaliplatyna). [2]

Ze względu na słabsze rekomendacje (np. FOLFOXIRI), brak zaleceń lub zalecenia negatywne (np. XELIRI, IFL) lub brak refundacji w Polsce (np. BEV, CET) nie analizowano pozostałych schematów. [2]

Zgodnie z przeprowadzonym przez NICE w 2011 porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX). Ponadto, spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (333,10 zł), natomiast koszty stosowania pozostałych schematów są wyższe i wynoszą 761,23 zł w przypadku FOLFIRI oraz 1620,23 zł w przypadku stosowania schematu CAPOX. [2]

W ramach schematu FOLFOX rozróżnia się warianty, które zależą od sposobu podania fluorouracylu oraz dawkowania poszczególnych leków. Schematy FOLFOX różnią się dawką oksaliplatyny, leukoworyny oraz fluorouracylu, a także czasem ich podania. Najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem jest FOLFOX-4, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i 7. [2]

W większości wytycznych postępowania klinicznego w I linii leczenia mCRC zalecany jest schemat FOLFOX bez wskazania konkretnego wariantu. W polskich wytycznych rekomendowany jest FOLFOX-4. [2]

Podsumowując, komparatorem dla schematu panitumumab + FOLFOX jest schemat FOLFOX-4, który stanowi opcję dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu, jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej oraz cechuje się wyższą skutecznością oraz niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne.

## **Schemat FOLFOX**

Dawkowanie i długość cyklu chemioterapii w schemacie FOLFOX opisana została w rozdziale 1.5.



## **5-Fluorouracyl**

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem, który wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. Może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. [2]

5-Fluorouracyl (produkt leczniczy 5-fluorouracil-Ebewe) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polski 28 października 1999 roku, które zostało przedłużone 6 listopada 2007 roku. Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających fluorouracyl w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe. [2]

## **Folinian wapnia (leukoworyna)**

Folinian wapnia zalecany jest ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u pacjentów dorosłych i u dzieci oraz w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. [2]

Folinian wapnia (produkt leczniczy Leucovorin®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o. dnia 26 stycznia 1988 roku. Aktualnie całkowitą refundacją w przedmiotowym wskazaniu w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są Leucovorin Ca Teva, Calcium folinate Activis oraz Calciumfolinat-Ebewe. Ponadto, produkty Calciumfolinat-Ebewe oraz Leucovorin Ca Teva znajdują się również w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. [2]

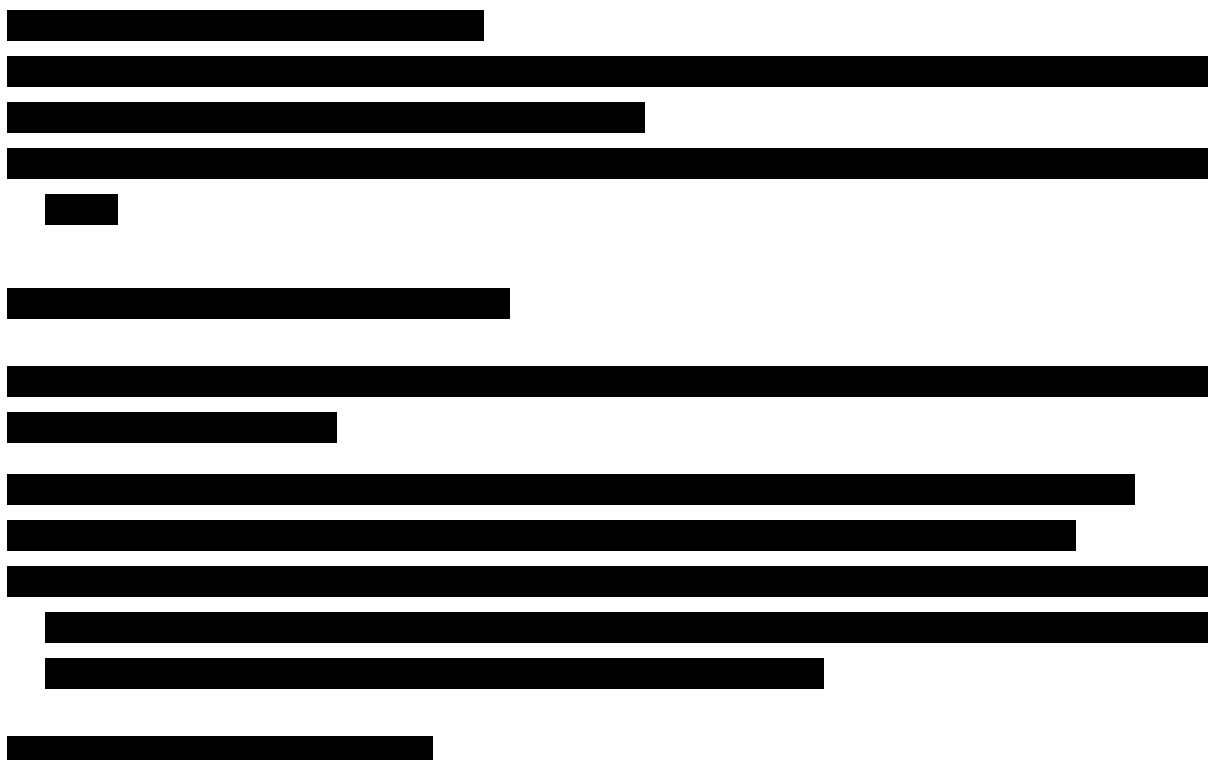
## **Oksaliplatyna**

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [2]

Oksaliplatyna została dopuszczona do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sanofi-Aventis France dnia 14 kwietnia 2006 (produkt leczniczy Eloxatin), które zostało przedłużone 21 kwietnia 2010 roku. [2]

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Oxaliplatin Kabi, Oksaliplatyna medac, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin-Ebewe. Refundacja objęty jest również preparat Oxaliplatin TEVA, który nie widnieje w Obwieszczeniu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 roku. [2]

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



## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą efektywności klinicznej [4], w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo PMAB + FOLFOX w I linii mCRC. W przeglądzie systematycznym badań klinicznych zidentyfikowano jedno badanie randomizowane dotyczące ocenianej interwencji – PRIME [5]. W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, pierwszorzędowy punkt końcowego badania PRIME) u pacjentów z dzikim genem KRAS stosujących leczenie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu do pacjentów stosujących sam schemat FOLFOX-4 (mediany: 9,6 mies. vs 8,0 mies.; HR = 0,80 [0,66; 0,97]). W populacji pacjentów z dzikim genem RAS różnica w PFS była większa: 10,1 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,72 [0,58; 0,90]; p = 0,04.

Dodatkowo w badaniu PRIME porównano PFS z uwzględnieniem jakości życia (analiza uwzględniała toksyczność, czas przeżycia ogólnego i bezobjawowego). Dla pacjentów z dzikim genem KRAS wykazano istotnie dłuższy czas bez progresji choroby u pacjentów stosujących PMAB dodany do FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 (8,5 mies. vs 7,2 mies.; wartość p = 0,02).

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, przeżycia całkowitego (OS), w analizie pierwotnej przeprowadzonej w momencie, gdy zmarło ponad 50% pacjentów, mediana całkowitego przeżycia dla pacjentów z dzikim genem KRAS wynosiła 23,9 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 względem 19,7 mies. w grupie FOLFOX-4, a zaobserwowana różnica (4,2 mies.) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. U pacjentów z dzikim genem RAS zaobserwowano istotne wydłużenie przeżycia zarówno w pierwotnej analizie (26,0 mies. vs 20,2 mies.; HR = 0,78 [0,62; 0,99]; p = 0,04), jak i w

analizie przedłużonej – gdy zmarło ponad 80% chorych (25,8 mies. vs 20,2 mies. HR = 0,77 [0,64; 0,94]; p = 0,009).

Natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia PMAB + FOLFOX-4 wykazano dla przeżycia całkowitego uwzględniającego jakość życia tj. dla OS wolnego od toksyczności i objawów choroby (22,4 vs 18,6 mies.; p = 0,04). Potencjalny wpływ na wynik OS mogło mieć jednak zastosowane leczenie II linii, co szerzej omówiono w analizie klinicznej.

Wobec powyższych argumentów, wskazujących na różnice w skuteczności porównywanych interwencji wpływające na jakość życia pacjentów, opłacalność schematu PMAB + FOLFOX względem schematu FOLFOX oceniono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności opartej na symulacjach przebiegu rozważanej jednostki chorobowej.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany przez firmę RTI Health Solutions, który na potrzeby niniejszej analizy poddany został adaptacji w zakresie danych kosztowych oraz schematów leczenia stosowanych w kolejnych liniach terapii. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 20-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku rozważanej jednostki chorobowej można utożsamiać z horyzontem dożywoć.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

### 2.2. Struktura modelu

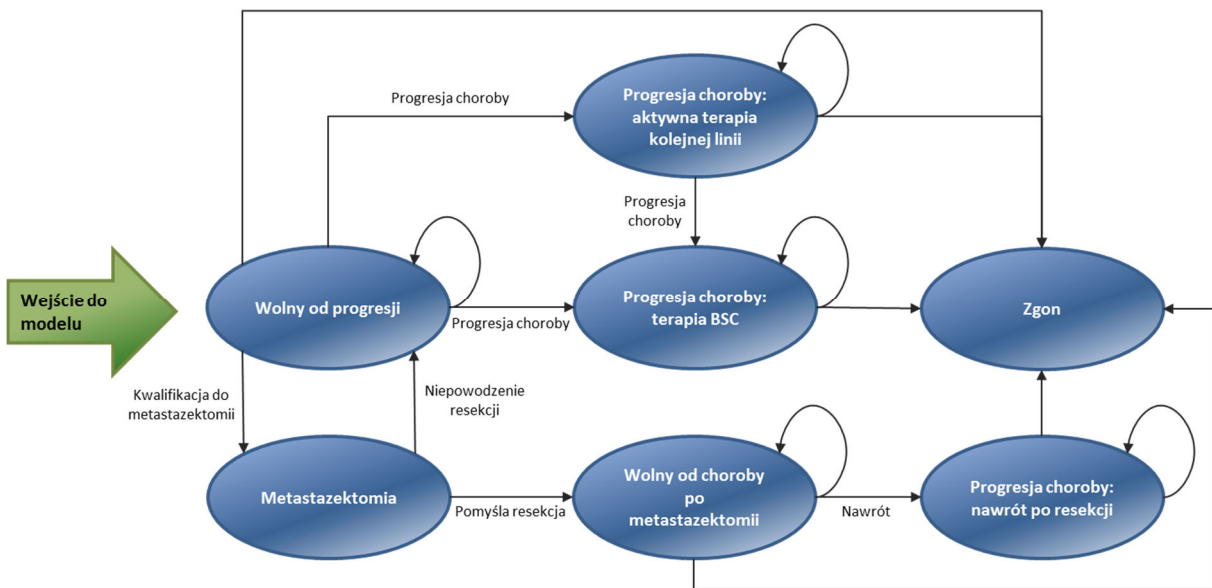
W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX w I linii terapii mCRC (pacjenci z genami RAS bez mutacji). Model stworzony został z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę

RTI Health Solutions [1]. Struktura modelu została zaprojektowana w oparciu o opublikowane modele kosztów-użyteczności dla terapii stosowanych w mCRC oraz inne modele dla zaawansowanych i/lub przerzutowych postaci nowotworów. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych i praktyki klinicznej.

Model leczenia raka jelita grubego składa się z 7 stanów (Rysunek 1). Pacjenci rozpoczynają symulację w stanie „wolny od progresji” i rozpoczynają terapię I linii z wykorzystaniem jednego z uwzględnionych w analizie schematów terapeutycznych – PMAB + FOLFOX lub FOLFOX. Pacjenci leczeni są do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W przypadku wystąpienia progresji choroby włączana jest terapia II linii – leczenie aktywne lub BSC. Leczenie aktywne w II linii terapii prowadzone jest (podobnie jak terapia I linii) do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych leczeniu aktywnemu w II linii terapii, wprowadzana jest terapia BSC. Terapia BSC prowadzona jest do chwili wystąpienia zgonu pacjenta. W modelu uwzględniono ponadto możliwość przeprowadzenia zabiegu metastazektomii u pacjentów poddawanych terapii I linii. W przypadku, gdy zabieg jest skuteczny, pacjenci przenoszeni są do stanu „wolny od choroby po metastazektomii” i znajdują się w tym stanie do chwili wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu. W przypadku progresji choroby pacjenci przechodzą do stanu „progresja choroby: nawrót po resekcji” i otrzymują leczenie II linii. W przypadku, gdy zabieg metastazektomii jest nieskuteczny, pacjenci powracają do stanu „wolny od progresji” i pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji, a następnie są leczeni jak pacjenci u których nie wykonywano resekcji przerzutów. [1]

Prawdopodobieństwa z jakimi pacjenci przechodzą między stanami określone zostały na podstawie danych o PFS i OS dla uwzględnionych terapii. Długość cyklu w modelu – tj. czas po jakim pacjenci mogą zmienić stan – wynosi 2 tygodnie, tyle ile długość cyklu leczenia porównywanymi schematami.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu**



## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia terapii).

Charakterystyka pacjentów dla których oceniono opłacalność PMAB + FOLFOX odpowiada charakterystyce pacjentów z badania PRIME z dzikim genem RAS (szczegóły w rozdziale 3.1).

## 2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia mCRC oceniono w porównaniu ze schematem FOLFOX, na podstawie wyników badania PRIME.

Dawkowanie PMAB oraz FOLFOX w projekcie programu lekowego odpowiada dawkowaniu z badania PRIME. Sposób podania leków, dawki na podanie, częstotliwość podawania oraz czas trwania terapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Dawkowanie porównywanych interwencji

Schemat	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Długość cyklu [dni]	Liczba dni podania	Liczba podań na dzień	Dni podania
<b>PMAB + FOLFOX</b>	Panitumumab	i. v.	6	mg / kg	14	1	1	1
	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m <sup>2</sup>	14	1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2
<b>FOLFOX</b>	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m <sup>2</sup>	14	1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m <sup>2</sup>		2	1	1-2

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy NFZ i świadczeniobiorców.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W wykorzystanym modelu odpowiada to symulacji przeprowadzonej w maksymalnie 20-letnim okresie. Biorąc pod uwagę specyfikę rozważanej jednostki chorobowej horyzont ten można traktować jako horyzont dożywotni – 5-letnie przeżycie pacjentów z neresekcyjnym zaawansowanym rakiem jelita grubego wynosi ok. 30% [6].

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badania PRIME [5], jedyne badania kliniczne oceniające skuteczność PMAB w I linii terapii mCRC. W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji:

- przeżycie całkowite (OS) – szczegóły w rozdziale 3.3,
- przeżycie wolne od progresji (PFS) – szczegóły w rozdziale 3.3,
- występowanie działań niepożądanych – szczegóły w rozdziale 3.4.

Użyteczność stanów zdrowia zaczerpnięto z badania PRIME – szczegóły w rozdziale 3.5.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem raka jelita grubego, ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich.

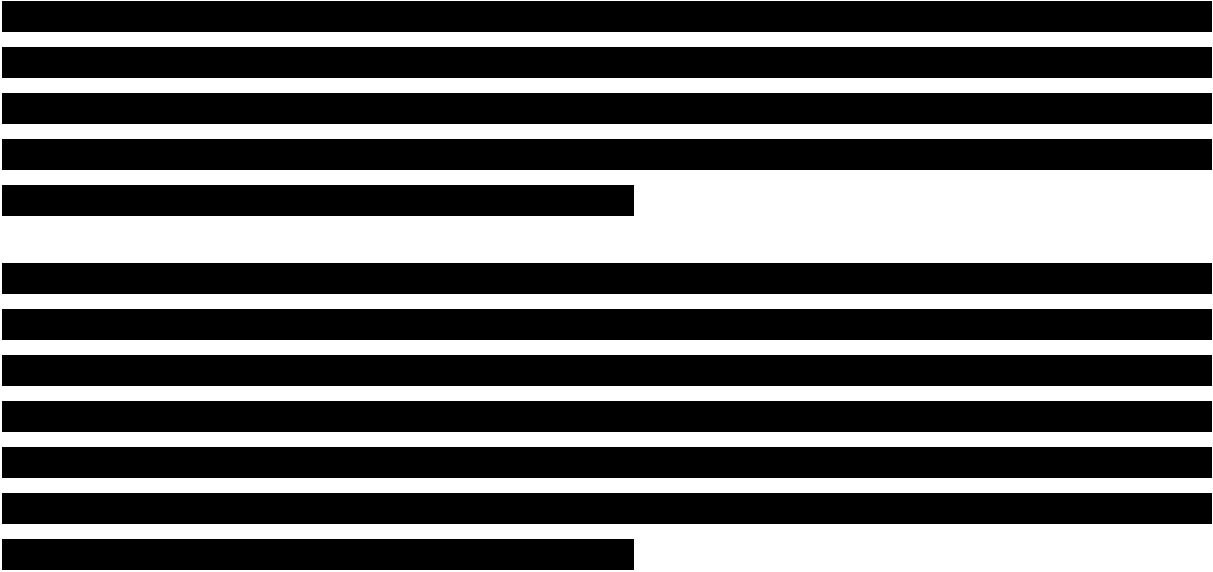
Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podanie leków,
- koszty terapii działań niepożądanych,
- koszty leczenia u schyłku życia,
- koszty terapii BSC.

Koszty oszacowano na podstawie obecnie obowiązujących zasad rozliczania świadczeń zdrowotnych oraz opublikowanych badań kosztowych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.







## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 2 tygodnie – tyle ile długość cyklu leczenia porównywanymi schematami – a zatem jest względnie krótka, wobec czego w modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 zł.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 400 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych przeżycia dla PFS i OS (I linia terapii, resekcja), liczby zużytych fiolek leku na podanie (PMAB i BEV), średniej liczby cykli leczenia (PMAB + FOLFOX, FOLFOX) przyjęto rozkład normalny;
- dla częstości stosowania poszczególnych schematów w II linii terapii przyjęto rozkład Dirichleta;
- dla parametrów kosztowych, średniego PFS w II linii terapii, czasu trwania terapii II linii (liczba cykli) przyjęto rozkład gamma;
- dla użyteczności, częstości występowania działań niepożądanych, częstości stosowania resekcji i skuteczności resekcji przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- krzywych przeżycia dla PFS i OS w I linii terapii,
- odsetka osób stosujących PMAB poddawanych resekcji,
- użyteczności,
- zużycia leków (liczba fiolek na podanie PMAB i BEV),
- czasu trwania terapii I linii (liczba podań),
- kosztów ponoszonych po zakończeniu terapii I linii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Model symulacyjny zaawansowanego raka jelita grubego został stworzony głównie w oparciu o wyniki badania PRIME. Kryteria włączenia do tego badania obejmowały:

1. wiek  $\geq 18$  lat;
2. nieleczonej wcześniej rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami;
3. stan sprawności wg ECOG 0–2;
4. dozwolona chemioterapia adjuwantowa oparta na fluorouracylu w przypadku gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii;
5. obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany ( $\geq 20$  mm);
6. dostępne próbki tkanki z guza pierwotnego lub przerzutu;
7. prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i prawidłowe wyniki hematologiczne.

Kryterium wyłączenia było wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny.

Charakterystykę pacjentów z dzikim genem KRAS przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 3). Ocena opłacalności PMAB + FOLFOX vs FOLFOX przeprowadzono dla populacji pacjentów z dzikim genem RAS, która stanowi 78% pacjentów z dzikim genem KRAS.

Tabela 3.  
Charakterystyka pacjentów z dzikim genem KRAS w badaniu PRIME

Parametr		PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Liczebność grup		325	331
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		62 (27–85)	61 (24–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)		67%	62%
Status ECOG (odsetek pacjentów) <sup>c</sup>	0–1	94%	94%
	$\geq 2$	6%	5%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%	20%
	2	34%	35%
	$\geq 3$	44%	44%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%	17%
	Wątroba + inna	69%	69%
	Inna niż wątroba	12%	14%
Dziki typ RAS		512/656 (78%)	
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa (odsetek pacjentów)		16%	17%

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

Masa ciała uwzględniona jest pośrednio – koszty cykli leczenia panitumumabem i bewacyzumabem obliczone zostały na podstawie danych o zużyciu leków w PRIME, a nie bezpośrednio na podstawie średniej masy ciała. Szacując masę ciała na podstawie zużycia PMAB można stwierdzić, że przeciętna masa ciała pacjentów wynosiła ok. 68 kg [REDACTED]

Powierzchnia ciała natomiast wykorzystywana jest bezpośrednio w obliczeniu kosztów cyklu schematów chemioterapii. Do obliczeń przyjęto wartość 1,73 m<sup>2</sup> (por. rozdział 3.6.1).

## 3.2. Schematy leczenia

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

[REDACTED]

### 3.2.1. Dane w badaniu PRIME i oryginalnej wersji modelu

Dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w kolejnych liniach terapii w badaniu PRIME zaczerpnięto z dokumentu opisującego metodykę i wyniki analizy ekonomicznej porównującej koszty i efekty zdrowotne stosowania schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX w I linii terapii mCRC w warunkach francuskich. W dokumencie tym przedstawiono dane dla populacji pacjentów z dzikim genem RAS, a więc dla populacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy, podczas gdy w dostępnej publikacji opisującej wyniki badania PRIME [5] przedstawione zostały wyłącznie dane dla populacji z dzikim genem KRAS. Częstość stosowania poszczególnych schematów leczenia w II linii terapii w badaniu PRIME (w populacji z dzikim genem RAS) przedstawiono w Tabela 4.

**Tabela 4.**  
**Leki stosowane w II linii terapii – dane z badania PRIME**

II linia terapii	I linia terapii	
	PMAB + FOLFOX (n=259)	FOLFOX (n=253)
Anty-EGFR	19 (7%)	49 (19%)
Chemioterapia zawierająca irynotekan, oksaliplatynę lub 5-fluorouracyl	141 (54%)	161 (64%)
Bewacyzumab <sup>a</sup>	42 (16%)	33 (13%)

a) pacjenci otrzymujący jednocześnie chemioterapię zawierającą irynotekan, oksaliplatynę lub 5-fluorouracyl

Celem uwzględnienia przedstawionych danych z badania PRIME w oryginalnej wersji modelu przyjęto następujące założenia:

- pacjenci stosujący leki z grupy anty-EGFR w I linii leczenia nie stosują leków z tej grupy w kolejnych liniach (ze względu na potencjalny brak skuteczności ponownej terapii lekiem z tej samej grupy),
- BEV oraz leki z grupy anty-EGFR stosowane są w skojarzeniu z chemioterapią w II linii leczenia,
- schemat chemioterapii stosowany w I linii nie jest stosowany w kolejnych liniach leczenia,
- pacjenci niepoddani aktywnemu leczeniu w II linii terapii zostają poddani terapii BSC.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy w II linii terapii, wyznaczone na podstawie wyników badania PRIME z uwzględnieniem powyższych założeń, przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

II linia terapii	I linia terapii	
	PMAB + FOLFOX (n=259)	FOLFOX (n=253)
Anty-EGFR	[REDACTED]	[REDACTED]
Chemioterapia zawierająca irynotekan, oksaliplatynę lub 5-fluorouracyl	[REDACTED]	[REDACTED]
Bewacyzumab <sup>a</sup>	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

Uwzględniono ponadto możliwość przeprowadzenia zabiegu metastazektomii u pacjentów poddawanych terapii I linii. W badaniu PRIME, stanowiącym źródło danych o częstotliwości przeprowadzania zabiegu, metastazektomii poddanych zostało 12,4% oraz 10,7% pacjentów leczonych odpowiednio schematami panitumumab + FOLFOX oraz FOLFOX. Na potrzeby modelu założono, że zabieg metastazektomii wykonywany jest po upływie 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia

w I linii terapii. Założenie takie przyjęte zostało także we wniosku refundacyjnym dla cetuksymabu złożonym przez producenta leku do NICE (Merck Serono 2009 [9]).

### 3.2.2. Schematy stosowane w warunkach polskich

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. [7] w Polsce funkcjonuje program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (powyżej I linii leczenia) w ramach którego stosowane mogą być następujące schematy terapii:

- BEV + FOLFOX, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych, m.in.:
  - udokumentowana nieskuteczność chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu;
  - niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatyny lub bewacyzumabu;
- CET lub PMAB w monoterapii, po spełnieniu kryteriów kwalifikacyjnych:
  - udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny (wszystkie leki muszą być zastosowane łącznie lub sekwencyjnie);
  - niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem leków anti-EGFR.

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.2.3. Założenia analizy

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

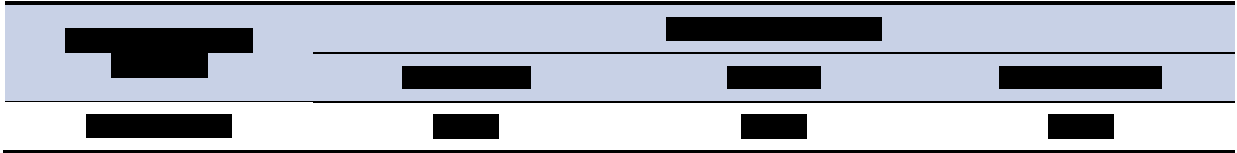
[Redacted text block]

[Redacted text block]

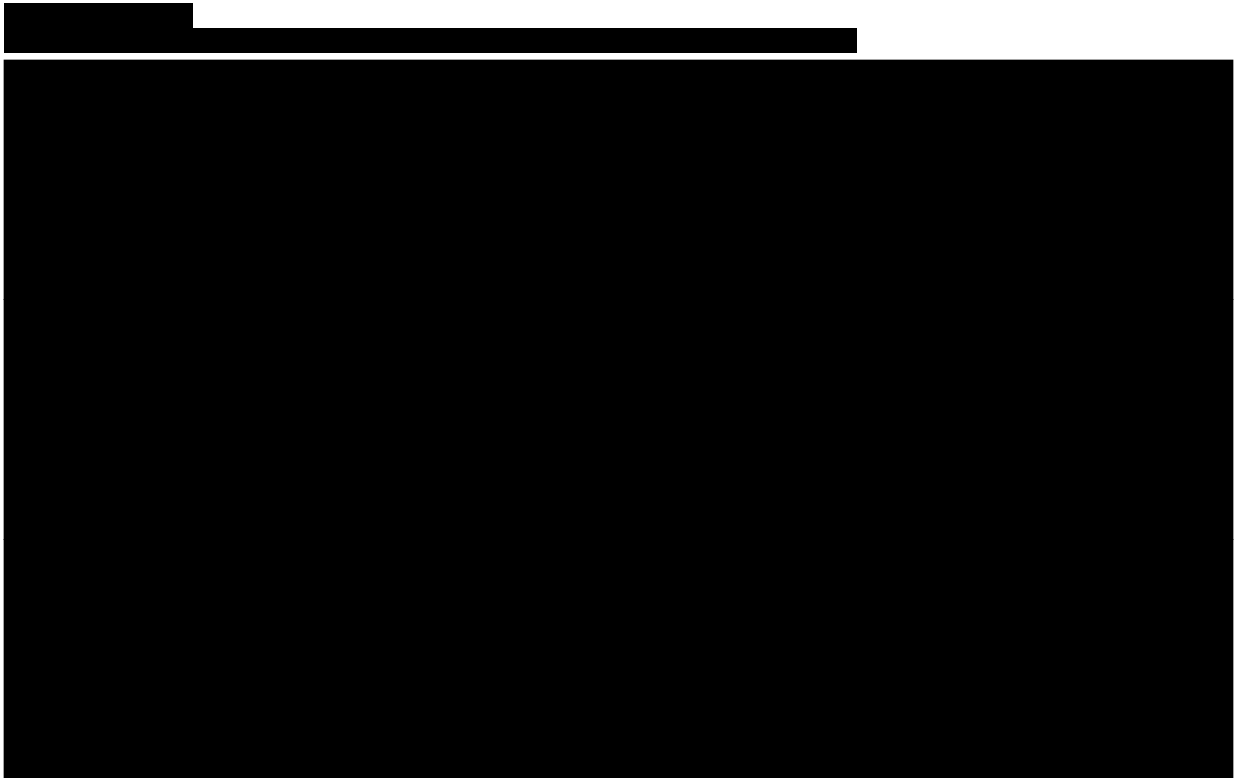




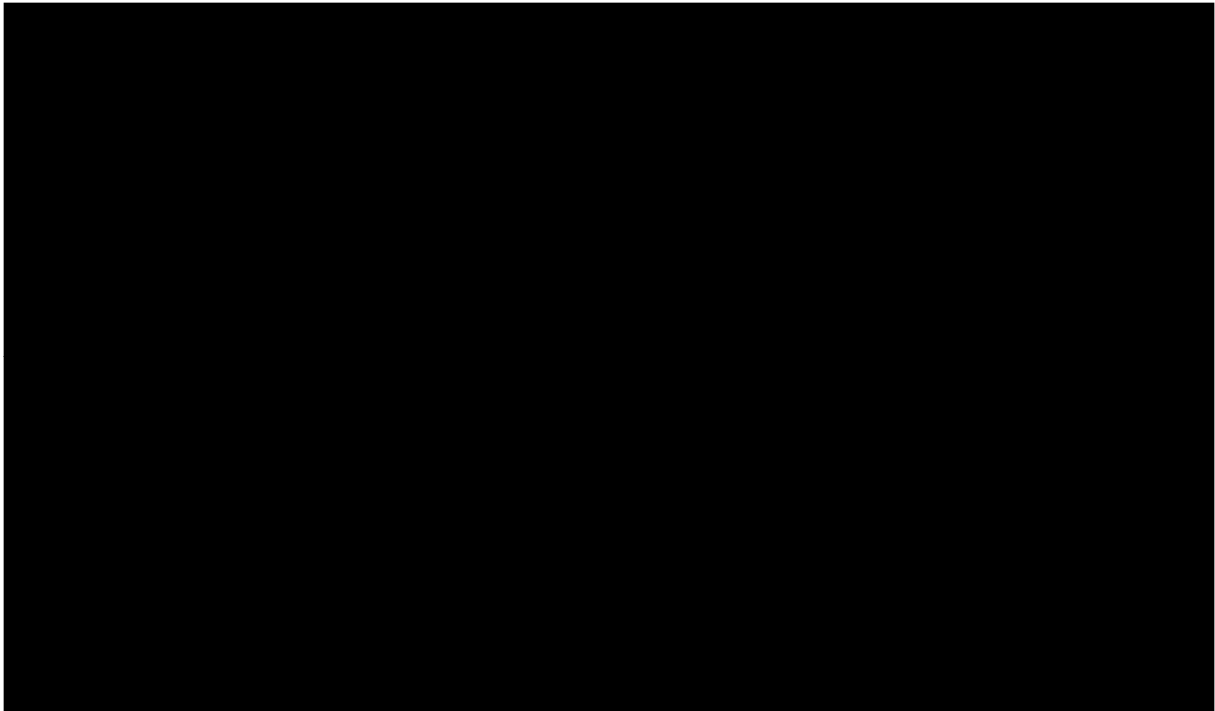




Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia dla PFS przedstawiono na Wykres 1 (panitumumab + FOLFOX) oraz Wykres 2 (FOLFOX).



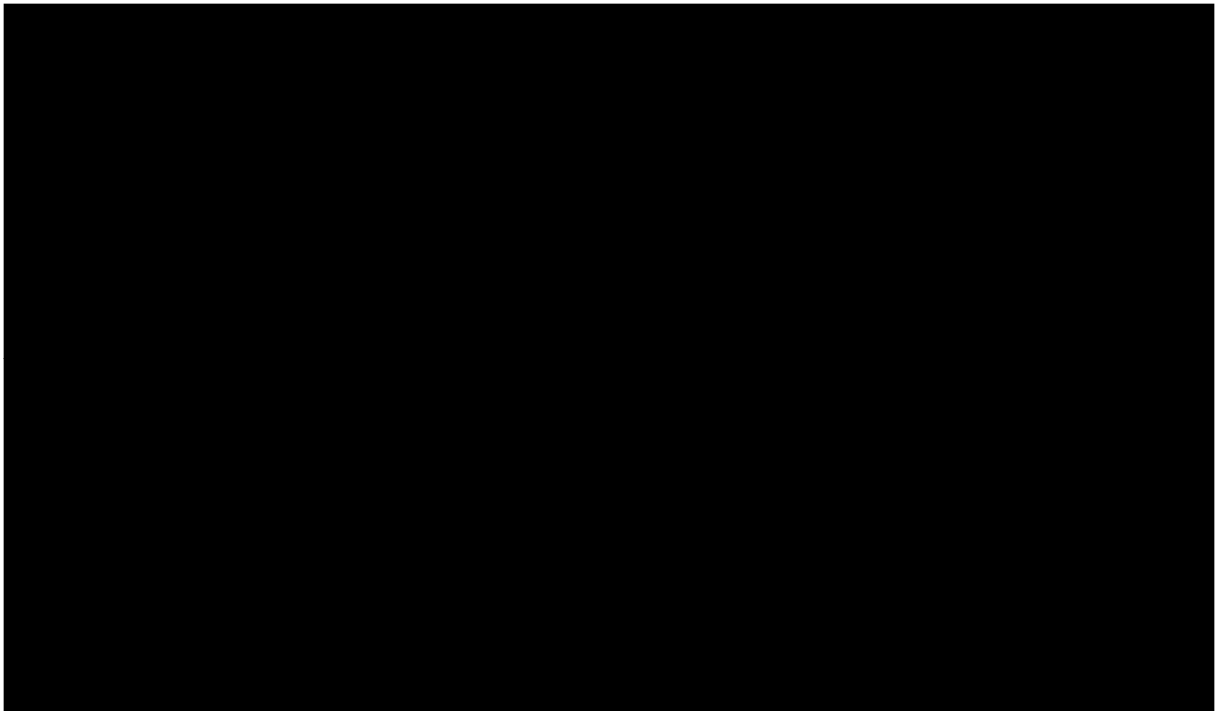
[Redacted text]



[Redacted text]

Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia dla OS przedstawiono na Wykres 3 (PMAB + FOLFOX) oraz Wykres 4 (FOLFOX).

[Redacted text]



[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu zidentyfikowania najlepiej dopasowanych parametrycznych krzywych przeżycia dla PFS i OS wykorzystano Kryterium Informacyjne Akaikiego (AIC). AIC dla każdej z krzywych przeżycia dla PFS i OS zestawiono w Tabeli 10 (im niższa wartość AIC tym lepsze dopasowanie krzywej do danych z badania).

[REDACTED]

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

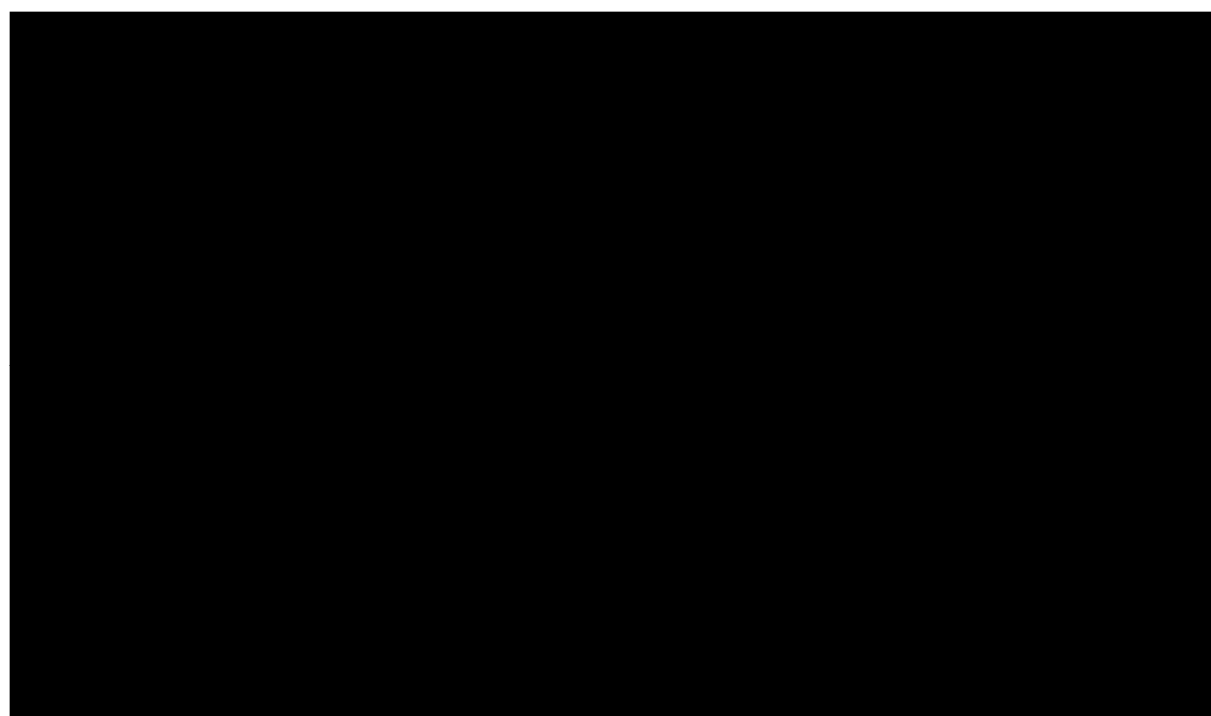
[REDACTED]

Kryterium AIC wskazuje, że krzywe Weibulla oraz log-logistyczna są krzywymi lepiej dopasowanymi do obserwowanych danych niż krzywe wykładnicze (Tabela 10). Krzywe log-logistyczne, biorąc pod

uwagę kryterium AIC, są nieznacznie lepiej dopasowane do danych niż krzywe Weibulla. Niemniej jednak różnica w AIC jest niewielka. Biorąc pod uwagę fakt, że nie istnieje test statystyczny umożliwiający ocenę istotności statystycznej w różnicy w jakości dopasowania między krzywymi przeżycia, w przypadku gdy wartości AIC dla poszczególnych krzywych są zbliżone, uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczną ocenę, która z krzywych jest krzywą lepiej dopasowaną. W kontekście wyboru najlepiej dopasowanej krzywej przeżycia w oparciu o kryterium AIC należy ponadto zwrócić uwagę, że AIC (i wszystkie inne statystyczne miary dopasowania) wskazuje, która krzywa przeżycia jest najlepiej dopasowana do danych obserwowanych. Żaden z dostępnych testów statystycznych nie umożliwia oceny, która krzywa przeżycia jest najlepiej dopasowana dla okresu wykraczającego poza okres obserwacji.

W związku z tym przeprowadzono dodatkowo wizualną ocenę dopasowania krzywych przeżycia do danych z badania PRIME oraz ocenę prognozowanego przeżycia w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu PRIME.

Wizualna ocena dopasowania krzywych Weibulla oraz log-logistycznych do krzywych Kaplan'a-Meier'a wskazuje na dobre dopasowania obu typów krzywych do danych obserwowanych w badaniu PRIME. Różnica pomiędzy rozważanymi typami krzywych widoczna jest dla okresu wykraczającego poza horyzont czasowy badania PRIME. Na Wykres 5 przedstawiono prognozowane OS w przypadku obu krzywych w okresie między 200 a 700 tygodniem (odpowiednio 3,8 i 13,4 lat) od rozpoczęcia terapii pierwszej linii z wykorzystaniem schematu PMAB + FOLFOX.



[REDACTED]

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

D [REDACTED]

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

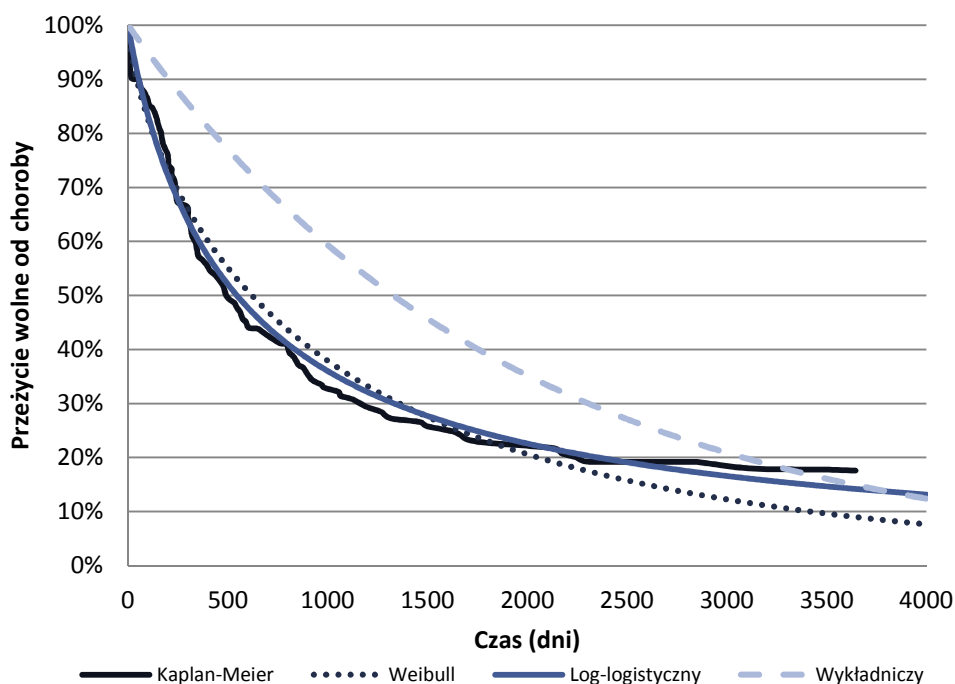
### 3.3.2. Metastazektomia

Dane odnośnie skuteczności zabiegu metastazektomii zaczerpnięto z badania PRIME (podobnie jak dane dotyczące częstości jej wykonywania). W badaniu PRIME zabieg zakończony został powodzeniem u 75% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX oraz u 55,6% pacjentów leczonych z wykorzystaniem schematu FOLFOX.

Wiarygodne modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS) wśród pacjentów, u których zabieg metastazektomii zakończony zostaje sukcesem, nie jest możliwe na podstawie danych z badania PRIME ze względu na niską liczebność próby w badaniu. W celu przeprowadzenia modelowania DFS i OS u pacjentów po skutecznym zabiegu metastazektomii wykorzystano dane z publikacji Adam 2004 [11]. W pracy tej przedstawiono dane dotyczące OS i DFS po udanej metastazektomii u pacjentów z mCRC, którzy początkowo nie kwalifikowali się do przeprowadzenia zabiegu metastazektomii, jednak ich status w tym aspekcie uległ zmianie po zastosowanej chemioterapii.

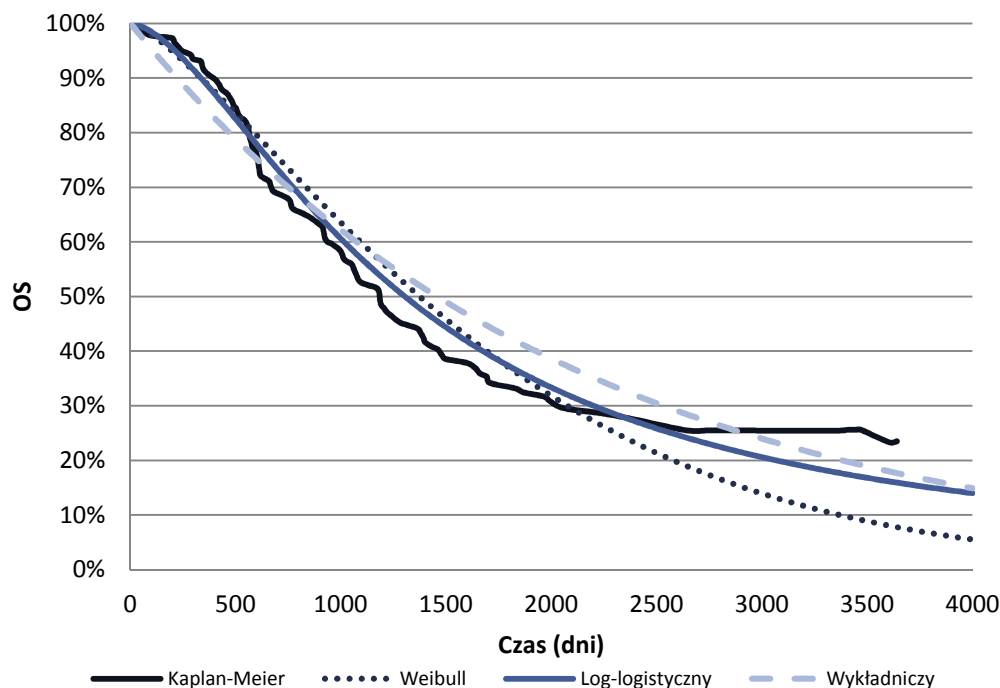
DFS i OS wśród pacjentów po udanym zabiegu metastazektomii modelowane były na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania Adam 2004. Do danych z badania, stosując regresję liniową (metoda najmniejszych kwadratów), dopasowano parametryczne krzywe przeżycia (Weibull'a, wykładniczą, log-logistyczną). Krzywe Kaplana-Meiera z badania Adam 2004 oraz dopasowane do nich parametryczne krzywe przeżycia przedstawiono na Wykres 6 (DFS) oraz Wykres 7 (OS).

**Wykres 6.**  
Przeżycie wolne od choroby (DFS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii





**Wykres 7.**  
**Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii**



Wyboru najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia dla DFS i OS dokonano stosując te same metody oceny co w przypadku krzywych przeżycia dla OS i PFS w pierwszej linii leczenia (kryterium AIC, wizualna ocena krzywych przeżycia). W przypadku obu parametrów (DFS, OS) za najlepiej dopasowane krzywe przeżycia uznano krzywe log-logistyczne.

W przypadku pacjentów, u których zabieg metastazektomii zakończył się niepowodzeniem, w modelu założono, że wracają oni do stanu wolnego od progresji i pozostają w nim do czasu wystąpienia progresji lub zgonu – traktowani są jak pacjenci, u których nie podjęto próby operacyjnego usunięcia przerzutów nowotworowych.

### 3.3.3. Kolejne linie terapii

W przypadku stosowania aktywnego leczenia w II linii, czas trwania terapii determinowany jest przez przeżycie wolne od progresji (PFS) ustalone na podstawie wyników opublikowanych badań. Po wystąpieniu progresji u pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu w II linii terapii, pacjenci przechodzą na BSC i pozostają w tym stanie do chwili zgonu.

Na potrzeby analizy dane z badań dotyczące mediany PFS zostały przeliczone na średni PFS zakładając rozkład wykładniczy PFS. Wyboru rozkładu wykładniczego dokonano ze względu na fakt, że wyznaczone dla niego prawdopodobieństwa przejść nie są zależne od czasu. Uwzględnienie zależności prawdopodobieństw przejść od czasu wpłynęłoby na zwiększenie złożoności obliczeń w

modelu, które niekoniecznie skutkowałyby wzrostem precyzji i trafności obliczeń. Prawdopodobieństwa przejść do BSC (1/średni PFS) zostały wyznaczone jako średnia ważona częstością stosowania uwzględnianych terapii.

W Tabeli 12 przedstawiono założenia odnośnie PFS dla terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęte w modelu.

**Tabela 12.**  
Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie

Schemat (linia terapii)	Mediana PFS (tygodnie)	Średnia PFS (tygodnie) <sup>a</sup>	Źródło
Anty-EGFR + FOLFIRI (II linia terapii)	25,65	37,01	Przyjęto podobnie jak dla PMAB + FOLFOX z Peeters 2010
BEV + FOLFIRI (II linia terapii)	31,74	45,79	Przyjęto podobnie jak dla BEV + FOLFOX z Giantonio 2007
FOLFIRI (II linia terapii)	16,96	24,47	Przyjęto podobnie jak dla FOLFIRI z Peeters 2010

a) szacowana na podstawie mediany PFS przy założeniu rozkładu wykładniczego

### 3.4. Działania niepożądane

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem działań niepożądanych III/IV stopnia nasilenia. Nie uwzględniono działań niepożądanych I/II stopnia nasilenia. Założono, że leczenie działań niepożądanych o tym stopniu nasilenia nie generuje znaczących kosztów (może odbywać się poprzez zmniejszenie dawki, pominięcie cykli, regularne wizyty lekarskie lub przy zastosowaniu leków dostępnych bez recepty).

Zapadalność dla poszczególnych działań niepożądanych III/IV stopnia związanych z leczeniem chemioterapią, w podziale na schematy leczenia mCRC (PMAB + FOLFOX, FOLFOX), wyznaczono w oparciu o badanie Douillard 2010 [5] (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Częstość występowania działań niepożądanych III/IV stopnia

Działania niepożądane III/IV stopnia	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Neutropenia	42,2%	41,0%
Toksyczność skórna	36,0%	2,1%
Biegunka	18,3%	8,9%
Toksyczność neurologiczna	16,1%	15,6%
Hipokaliemia	9,9%	4,6%
Zmęczenie	9,3%	3,1%
Mucositis	8,7%	0,6%
Hipomagnezemia	6,2%	0,3%
Zator płucny	2,8%	1,5%

Działania niepożądane III/IV stopnia	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Gorączka neutropeniczna	2,5%	2,1%
Reakcje związane z infuzją	0,6%	0,0%

### 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono systematyczne przeszukanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Szczegółowe dane dotyczące strategii i jej wyników przedstawiono w Aneksie (rozdział 14.1.2).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 4 prace oceniające użyteczności modelowanych stanów zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę publikacji uwzględnionych w analizie (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutowym rakiem jelita grubego

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Państwo
Bennet 2011 [12]	EQ-5D	263–292 w zależności od ramienia	Wielka Brytania
Odom 2010 [13]	EQ-5D	96–112 w zależności od ramienia	USA
Best 2010 [14]	TTO	49+49	USA
Tappenden 2007 [15]	HUI3 + założenia własne	–	Wielka Brytania

Publikacja Bennet 2011 [12] opisuje jakość życia chorych z mCRC leczonych panitumumabem w I oraz II linii terapii. W pracy opisano wyniki dwóch badań randomizowanych III fazy porównujących PMAB + FOLFOX4 z FOLFOX4 w pierwszej linii leczenia (Douillard 2010 [5]) oraz PMAB + FOLFIRI z FOLFIRI w drugiej linii leczenia (Peeters 2010 [16]). Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

W pracy Odom 2010 [13], w której zaprezentowano jakość życia pacjentów z mCRC opornym na chemioterapię (z progresją choroby lub po niepowodzeniu chemioterapii) poddanych leczeniu PMAB, dokonano porównania interwencji PMAB + BSC z BSC. Użyteczności zaprezentowane w publikacji pochodzą z badania randomizowanego III fazy (Vam Cutsem 2007, Amado 2008), zostały uzyskane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D. Wyniki przedstawiono w zależności od typu genu KRAS (typ dziki lub z mutacją) oraz dla populacji ogólnej.

Zestawienie użyteczności z badań oceniających panitumumab, wartości opublikowanych w dwóch opisanych powyżej badaniach oraz dodatkowych oszacowań przeprowadzonych przez autorów dostosowywanego modelu, przedstawiono w poniższej tabeli ( ).

[Redacted content]

Dużo niższe bezwzględne wartości użyteczności dla pacjentów z mCRC uzyskano w badaniu Best 2010 [14], gdzie pomiaru preferencji dokonano wśród 49 pacjentów w różnym stadium zaawansowania raka jelita grubego oraz wśród 49 osób zdrowych, za pomocą metody handlowania czasem (TTO). Użyteczność stabilnego mCRC oceniono na 0,46 (osoby chore) lub 0,54 (osoby zdrowe), a użyteczność progresji odpowiednio na 0,38 i 0,21 (Tabela 16). Spadek użyteczności wynikający z progresji choroby wynosi więc odpowiednio 0,08 oraz 0,33. W przypadku pomiaru dokonanego w populacji osób zdrowych spadek ten jest znacząco wyższy niż w badaniach RCT oceniających panitumumab, pomiar dokonany wśród osób chorych jest zbliżony do wyników z badań RCT.

**Tabela 16.**  
**Użyteczności mCRC mierzone za pomocą metody handlowania czasem (TTO)**

Stan zdrowia	Pacjenci	Osoby zdrowe
Rak przerzutowy, stabilny	0,46	0,54
Rak przerzutowy, z progresją	0,38	0,21

Większe różnice w użyteczności między mCRC przed progresją i po progresji przyjęto w kolejnej odnalezionej publikacji, analizie opłacalności bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii mCRC (Tappenden 2007 [15]). Autorzy tej pracy stwierdzili, iż badania efektywności klinicznej nie dostarczyły bezpośrednich informacji o wpływie porównywanych interwencji na jakość życia, wobec czego przeprowadzono systematyczne przeszukania baz danych w celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Dla

stanu przed progresją choroby przyjęto wartość 0,8, a stanu po progresji wartość o 25% niższą, tj. 0,6 – różnica między tymi dwoma stanami zdrowia wynosi zatem 0,2.

Biorąc pod uwagę dostępne źródła danych o użytecznościach stanów zdrowia najbardziej uzasadnione jest przyjęcie w podstawowej analizie wartości wynikających wprost z badań oceniających PMAB. Użyteczności takie, w odróżnieniu od innych źródeł danych, uwzględniają w szczególności zmiany jakości życia pacjentów wynikające z działań niepożądanych ocenianych terapii, a nie tylko z ogólnego stanu zdrowia, i stanowią najlepsze dostępne oszacowanie użyteczności związanych z terapią panitumumabem. Ponadto wszystkie te użyteczności uzyskane zostały za pomocą takiej samej metody pomiaru (EQ-5D), co minimalizuje niepewność wynikającą ze stosowania różnych metod oceny jakości życia.

W związku z powyższym w podstawowej analizie przyjęto następujące wartości użyteczności:

- Dla terapii pierwszej linii przyjęto średnie wartości użyteczności z okresu od początku badania do progresji z (badanie PRIME), odrębnie dla PMAB + FOLFOX i FOLFOX;
- Dla terapii drugiej linii przyjęto przeciętną użyteczność z okresu od początku badania do progresji (badanie Peeters 2010), przyjęto uśrednioną wartość dla PMAB + FOLFIRI i FOLFIRI;
- Dla BSC przyjęto wartość odpowiadającą użyteczności z badania Odom 2010;
- Dla pacjentów po udanej resekcji przyjęto średnią użyteczność stanu wolnego od progresji z badania PRIME;
- Dla nawrotu choroby po resekcji przyjęto użyteczność odpowiadającą średniej użyteczności drugiej linii aktywnego leczenia i BSC.

Zestawienie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przyjętych w podstawowej analizie przedstawiono poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

	Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
<b>Wolny od progresji</b>	PMAB + FOLFOX	█	Douillard 2010 [5]
	FOLFOX	█	Douillard 2010 [5]
<b>Progresja choroby</b>	Kolejne aktywne leczenie	0,782	Peeters 2010 [16]
	BSC	0,681	Odom 2010 [13]
<b>Resekcja przerzutów</b>	Wolny od choroby	█	Założenie; Douillard 2010 [5]
	Nawrót choroby	0,731	Założenie; Peeters 2010 [16]; Odom 2010 [13]

W analizie wrażliwości uwzględniono użyteczność dla stanu „wolny od progresji” bez rozróżnienia na stosowane leczenie (PMAB + FOLFOX, FOLFOX) █ [5]. Dodatkowo w analizie wrażliwości oceniono opłacalność panitumumabu przy uwzględnieniu alternatywnych danych – z pracy Tappenden 2007 (Tabela 18).



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### Substancje składowe schematu FOLFOX

Ceny poszczególnych substancji stosowanych w ramach chemioterapii FOLFOX zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku [17]. Refundowane preparaty i ceny jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w analizie klinicznej [2]. Uwzględnione preparaty finansowane są w ramach katalogu chemioterapii (pacjenci nie partycypują w kosztach leków).

Średnią wysokość limitu finansowania oraz średnie koszty jednostkowe dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii FOLFOX (folian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna) ważone sprzedażą DDD poszczególnych preparatów w okresie od lipca 2012 roku do lipca 2013 roku (w oparciu o dane na temat sprzedaży DDD za okres od lipca 2012 roku do lipca 2013, uzyskane z Internetowego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem - IKAR PRO [18]) wyznaczono na podstawie wysokości limitu finansowania i cen jednostkowych poszczególnych preparatów zestawionych w analizie klinicznej [2] (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFOX

Substancja czynna	Wysokość limitu finansowania (marża)	Cena za mg (marża)
Folian wapniowy	72,89 zł (6%)	0,1831 zł (6%)
	72,20 zł (5%)	0,1814 zł (5%)
Fluorouracyl	70,11 zł (6%)	0,0154 zł (6%)
	69,45 zł (5%)	0,0153 zł (5%)
Oksaliplatyna	103,48 zł (6%)	0,8825 zł (6%)
	102,50 zł (5%)	0,8742 zł (5%)

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania substancji składowych schematu FOLFOX wyznaczono koszty stosowania schematu przypadające na cykl terapii (Tabela 22). Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,73 m<sup>2</sup> (rozdział 3.1).

**Tabela 22.**  
Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFOX (I linia leczenia)

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl (marża 5%)	Łączny koszt leków na 1 cykl (marża 5%)
FOLFOX	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup>	14	1	1	128,56 zł	307,00 zł
	Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup>		1	2	125,54 zł	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup>		1	2	21,16 zł	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup>		1	2	31,74 zł	



### Podsumowanie kosztów

W poniższej tabeli zestawiono koszty schematów stosowanych w I linii terapii przypadające na 1 cykl terapii oszacowane na podstawie danych przedstawionych powyżej.

Tabela 23.  
Koszty schematów stosowanych w I linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii (marża 5%)	Koszt łączny na 1 cykl terapii (marża 5%)
PMAB + FOLFOX	PMAB	██████████	██████████
	FOLFOX	307,00 zł	
FOLFOX	FOLFOX	307,00 zł	307,00 zł

a) przedstawione wartości dotyczą analizy podstawowej (por. ██████████)

### Długość terapii

W celu oszacowania kosztów stosowania rozważanych schematów leczenia konieczne jest uwzględnienie czasu trwania terapii (liczby cykli leczenia). Zasadniczo terapia prowadzona jest do chwili wystąpienia progresji, jednak pacjenci mogą przerwać leczenie przed wystąpieniem progresji (np. z powodu działań niepożądanych). W związku z tym szacowanie czasu trwania terapii w oparciu o modelowany w analizie PFS nie umożliwi uzyskania precyzyjnych wyników w tym zakresie. Również raportowana w badaniu PRIME liczba cykli leczenia jakie otrzymali pacjenci nie odzwierciedla w pełni potencjalnego czasu trwania terapii w praktyce klinicznej. W tym przypadku, ze względu na występowanie obserwacji uciętych, w celu uzyskania pełniejszego obrazu odnośnie czasu trwania terapii wymagana jest ekstrapolacja danych poza horyzont czasowy badania. [1]

W analizie podstawowej uwzględniono ekstrapolację danych dotyczących czasu trwania terapii poza okres obserwacji w badaniu PRIME. Liczbę cykli leczenia dla PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX wyznaczono wykorzystując stosunek liczby cykli leczenia w badaniu PRIME do oczekiwanej liczby cykli leczenia w przypadku braku przerywania terapii lub pomijania dawek w tymże badaniu (średnie PFS na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, podzielone przez 2 (podanie dawki co 2 tygodnie)). Na potrzeby analizy liczba podań w każdym cyklu wyznaczona została jako iloczyn oszacowanej proporcji oraz PFS modelowanego z wykorzystaniem parametrycznych krzywych przeżycia. [1]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średni czas trwania terapii ustalony wyłącznie w oparciu o obserwowaną w badaniu PRIME liczbę cykli terapii.

Dane dotyczące średniej liczby cykli leczenia w badaniu PRIME przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24.  
Czas trwania terapii I linii – dane z badania PRIME (wartości wejściowe modelu)

Schemat	Średnia liczba cykli terapii
PMAB (terapia PMAB + FOLFOX)	12,42

Schemat	Średnia liczba cykli terapii
FOLFOX (terapia PMAB + FOLFOX)	11,16
FOLFOX (terapia FOLFOX)	10,81

W Tabeli 25 przedstawiony został szacunkowy czas trwania terapii I linii, wynikający z przyjętych w poszczególnych wariantach analizy założeń. Przedstawione dane nie stanowią danych wejściowych modelu, pokazane zostały wyłącznie w celach poglądowych.

**Tabela 25.**  
Czas trwania terapii I linii w analizie – wartości poglądowe

Schemat	Liczba cykli terapii	
	Analiza podstawowa <sup>a</sup>	Analiza wrażliwości <sup>b</sup>
PMAB + FOLFOX	12,77	12,36
FOLFOX	10,51	10,76

a) uwzględniona ekstrapolacja danych poza horyzont czasowy badania PRIME; b) dane wprost z badania PRIME

### 3.6.1.2. Leki stosowane w II linii terapii

#### **Bewacyzumab**

Cenę bewacyzumabu przyjęto na poziomie obecnie obowiązującej ceny preparatu Avastin® finansowanego w ramach programu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” u pacjentów, którzy poddawani byli wcześniejszej terapii mCRC. Aktualnie refundowane się dwa opakowania preparatu Avastin® – zawierające po jednej fiołce leku w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemnościach odpowiednio 4 ml i 16 ml (25 mg substancji czynnej w 1 ml koncentratu).

Urzędowa cena zbytu wynosi 1 387,80 zł w przypadku mniejszego oraz 5 551,20 zł w przypadku większego opakowania, cena hurtowa brutto obliczona zgodnie z zasadami obowiązującymi we wrześniu 2013 roku wynosi 1 471,07 zł dla mniejszego oraz 5 884,27 zł dla większego opakowania, a przy uwzględnieniu 5% marży hurtowej wynosi odpowiednio 1 547,19 zł i 5 828,76 zł (Tabela 26). Wysokość limitu finansowania jest równa cenie hurtowej brutto.

W modelu uwzględniane jest wyłącznie opakowanie zawierające 1 fiołkę z 4 ml leku, co – biorąc pod uwagę jednakowy koszt jednostkowy leku w przypadku obu opakowań – pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.

**Tabela 26.**  
**Cena za opakowanie bewacyzumab (preparat Avastin®)**

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka na cykl	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto (marża)
Avastin®	Bewacyzumab	10 mg/kg	1 fiolka a 4 ml	1 387,80 zł	1 471,07 zł (6%) 1 457,19 zł (5%)
			1 fiolka a 16 ml	5 551,20 zł	5 884,27 zł (6%) 5 828,76 zł (5%)

Celem oszacowania kosztów BEV przypadających na 1 cykl terapii konieczne jest uwzględnienie zużycia leku na jedno podanie (liczba fiolek). W oryginalnej wersji modelu zużycie BEV oszacowane zostało przy założeniu dawkowania na poziomie 5 mg/kg oraz masy ciała ustalonej na podstawie danych z badania PRIME (przedstawiono wyłącznie dane odnośnie oszacowanego zużycia leku, dane odnośnie masy ciała w badaniu PRIME nie są dostępne). Dawkowanie BEV zalecane w ramach programu lekowego w Polsce jest dwukrotnie wyższe niż zakładane w oryginalnej wersji modelu – wynosi 10 mg/kg. Ponadto badanie randomizowane wykorzystane do modelowania czasu do progresji w II linii mCRC także oceniało BEV w dawce 10 mg/kg, dla badania PRIME nie podano odpowiedniej informacji. W związku z powyższym w analizie założono dawkę BEV na poziomie 10 mg/kg na cykl leczenia (dwukrotnie większe zużycie niż w oryginalnym modelu).

W analizie podstawowej zużycie BEV oszacowane zostało z uwzględnieniem *wastage*, tj. strat leku wynikających ze zużywania niepełnych ampulek, oraz reguły tolerancji, zgodnie z którą w przypadku, gdy podanie ustalonej zgodnie z zalecanym dawkowaniem dawki leku wymaga napoczęcia kolejnej fiołki, z której wykorzystane zostanie mniej niż 1,5 ml koncentratu (30 mg substancji czynnej), kolejna fiołka nie jest napoczynana (pacjentowi podawana jest niższa od zalecanej dawka leku – dawka niższa maksymalnie o 30 mg).

Warianty bez uwzględnienia *wastage* oraz z uwzględnieniem *wastage*, jednak bez uwzględnienia reguły tolerancji, rozważono w analizie wrażliwości. Przy cenie z obwieszczenia oraz zgodnie z założeniami średniego zużycia preparatu, wyznaczono koszt jednego cyklu leczenia BEV

**Tabela 27.**  
**Koszty terapii bewacyzumabem na 1 cykl**

Scenariusz analizy	Założenia scenariusza	Zużycie (fiołki)	Koszt leku na 1 cykl (marża 5%)
Analiza podstawowa	Z uwzględnieniem <i>wastage</i> (tolerancja 30mg)	7,794	11 357,34 zł
	Bez uwzględnienia <i>wastage</i>	7,440	10 841,49 zł
Analiza wrażliwości	Z uwzględnieniem <i>wastage</i> (bez uwzględnienia reguły tolerancji)	8,389	12 224,37 zł

W przypadku uwzględniania *wastage* w kalkulacjach zużycia leku dwukrotnie wyższe dawkowanie niekoniecznie przekłada się na dwukrotnie wyższe zużycie leku (zależność między dawką

jednostkową a zużyciem nie jest liniowa). W związku z tym warto zwrócić uwagę na potencjalne rozbieżności między zużyciem BEV uwzględnionym w analizie, a zużyciem, które oszacowane mogłoby zostać w przypadku dostępu do danych o masie ciała w badaniu PRIME.

### **Substancje składowe schematu FOLFIRI**

Ceny poszczególnych substancji stosowanych w ramach chemioterapii FOLFIRI, podobnie jak w przypadku wyznaczania kosztów schematu FOLFOX, zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 roku [17]. Refundowane preparaty i ceny jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w analizie klinicznej [2]. Uwzględnione preparaty refundowane są w ramach katalogu chemioterapii – pacjenci nie współpłacą za leki.

Średnią wysokość limitu finansowania oraz średnie koszty jednostkowe dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii FOLFIRI (folian wapniowy, fluorouracyl, irynotekan) ważone sprzedażą DDD poszczególnych preparatów w okresie od lipca 2012 roku do lipca 2013 roku (w oparciu o dane na temat sprzedaży DDD za okres od lipca 2012 roku do lipca 2013, uzyskane z Internetowego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem - IKAR PRO [18]) wyznaczono na podstawie wysokości limitu finansowania i cen jednostkowych poszczególnych preparatów zestawionych w tabeli w analizie klinicznej [2] (Tabela 28). Ze względu na znacząco wyższe ceny trzech preparatów zawierających irynotekan (Campto) w porównaniu do pozostałych (od siedmio- do trzynastokrotnie wyższy koszt za mg substancji czynnej), nie uwzględniono ich cen w kalkulacjach średniej ceny. Średni koszt opakowania wspomnianych preparatów wynikający z komunikatów DGL NFZ raportujących sprzedaż opakowań oraz kwotę refundacji [19], jest zbliżony do ceny pozostałych preparatów, a prawdopodobną przyczyną rozbieżności w kosztach preparatu Campto wyznaczonych na podstawie różnych źródeł jest obowiązująca dla nich umowa podziału ryzyka (RSS).

**Tabela 28.**  
Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFIRI

Substancja czynna	Wysokość limitu finansowania (marża)	Cena za mg (marża)
Irynotekan	98,19 zł (6%)	0,5594 zł (6%)
	97,26 zł (5%)	0,5541 zł (5%)
Folian wapniowy	72,89 zł (6%)	0,1831 zł (6%)
	72,20 zł (5%)	0,1814 zł (5%)
Fluorouracyl	70,11 zł (6%)	0,0154 zł (6%)
	69,45 zł (5%)	0,0153 zł (5%)

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania substancji składowych schematu FOLFIRI wyznaczono koszty za cykl terapii (Tabela 29). Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,73 m<sup>2</sup> (rozdział 3.1).

**Tabela 29.**  
Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFIRI (II linia leczenia)

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl (marża 5%)	Łączny koszt leków na 1 cykl (marża 5%)
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup>	14	1	1	172,56 zł	351,00 zł
	Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup>		2	1	125,54 zł	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup>		2	1	21,16 zł	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup>		2	1	31,74 zł	

### Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty schematów stosowanych w II linii terapii przypadające na 1 cykl leczenia, oszacowane na podstawie danych przedstawionych powyżej.

**Tabela 30.**  
Koszty schematów stosowanych w II linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii (marża 5%)	Łączny koszt na 1 cykl terapii (marża 5%)
Anty-EGFR + FOLFIRI	Anty-EGFR (panitumumab)	██████████	██████████
	FOLFIRI	351,00 zł	
BEV + FOLFIRI	BEV	11 357,34 zł	11 708,34 zł <sup>b</sup>
	FOLFIRI	351,00 zł	
FOLFIRI	FOLFIRI	351,00 zł	351,00 zł

a) zakładane stosowanie PMAB; b) przedstawione wartości dotyczą analizy podstawowej (por. ██████████, Tabela 27)

Dane dotyczące czasu trwania terapii II linii – mediana liczby cykli terapii – zaczerpnięto z badań randomizowanych (szczegóły w Tabela 31). Na podstawie mediany liczby cykli wyznaczone zostały wartości średnie, przy założeniu rozkładu wykładniczego. Średnią liczbę cykli leczenia anty-EGFR + FOLFIRI oszacowano na podstawie danych dla schematu PMAB + FOLFIRI. Liczbę cykli dla schematu FOLFIRI przyjęto na poziomie identycznym jak dla schematu FOLFOX. (Tabela 31)

**Tabela 31.**  
Czas trwania terapii II linii w analizie

Kolejna linia leczenia	Mediana liczby cykli	Średnia liczba cykli <sup>a</sup>	Źródło
Anty-EGFR + FOLFIRI	11,8	17,02	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia schematem PMAB + FOLFIRI (Peeters 2010) przy założeniu rozkładu wykładniczego
BEV + FOLFIRI	10,0	14,43	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia schematem BEV + FOLFOX (Giantonio 2007) przy założeniu rozkładu wykładniczego
FOLFIRI	8,0	11,54	Oszacowane na podstawie mediany liczby cykli leczenia FOLFIRI (Peeters 2010) przy założeniu rozkładu wykładniczego

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

### 3.6.2. Monitorowanie i diagnostyka

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia raka jelita grubego określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym dla mCRC, zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [20]. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej.

W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do 1 cyklu w modelu.

**Tabela 32.**  
**Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia na rok	Koszt na cykl
508080000006	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)	45	52	2340 zł	89,69 zł
508080000007	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (cetuksymab)	75	52	3900 zł	149,49 zł
508080000008	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)	61,5	52	3198 zł	122,58 zł

Główną różnicą w zakresie diagnostyki pomiędzy aktualnie realizowanym programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (II/IV linia chemioterapii) i ocenianym w niniejszym opracowaniu jest konieczność wykonania testu na obecność mutacji w genie NRAS, zgodnie z kryteriami włączenia do programu dla I linii leczenia. Badanie to nie jest wymagane w ramach aktualnie realizowanego programu lekowego dla III/IV linii chemioterapii. Z tego powodu w modelu uwzględniono dodatkowo koszty przeprowadzenia badania na oznaczenie mutacji w genie NRAS.

Dane dotyczące kosztów badań genetycznych otrzymano od Zamawiającego (██████████).

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


[Redacted text block]

Oszacowany w ten sposób dodatkowy koszt został doliczony do kosztów prowadzenia terapii w ramieniu panitumumabu. Został on dodatkowo przeskalowany w ten sposób, by uwzględnić koszty przeprowadzenia badania kwalifikacyjnego u pacjentów, którzy ze względu na obecność mutacji w genach RAS nie kwalifikują się do terapii panitumumabem (40% osób dla których wykonywane są oznaczenia).

W analizie przyjęto, że monitorowanie pacjentów leczonych poza programem lekowym rozliczane jest w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [21]. Świadczenie to może być rozliczane nie częściej niż 1 raz na miesiąc i nie rzadziej niż 1 raz na trzy miesiące – w analizie przyjęto, że przeciętnie ocena taka dokonywana jest 1 raz na 8 tygodni i do każdego dwutygodniowego cyklu z modelu przypisano ¼ wyceny tego świadczenia.

**Tabela 34.**  
**Okresowa ocena skuteczności chemioterapii**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Koszt na cykl
508050000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52	260 zł	65 zł

### 3.6.3. Podanie leków

Koszty podania leków określone zostały na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ [20, 21] – odrębnie dla terapii w ramach programu lekowego i chemioterapii prowadzonej poza programem.

Wszystkie schematy rozważane w modelu podawane są w ramach dwudniowej hospitalizacji – dla podania leków w ramach programu przyjęto rozliczenie z wykorzystaniem procedury „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, natomiast dla pacjentów leczonych chemioterapią standardową

„hospitalizacja onkologiczna”. Koszty podania leków obliczone przy tych założeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Koszty podania chemioterapii**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa/dzień	Cena punktu	Koszt świadczenia/dzień	Koszt podania/cykl
5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	52	572 zł	1144 zł
508070000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52	468 zł	936 zł

### 3.6.4. Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych określone zostały odrębnie dla pacjentów hospitalizowanych i pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym.

W przypadku pacjentów hospitalizowanych procedury szpitalne określone zostały odrębnie dla każdej rozważanej jednostki chorobowej, natomiast w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie przyjęto, że w każdym przypadku konsultacje związane z terapią działań niepożądanych rozliczane są jako „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” oraz że leczenie działań niepożądanych wymaga w większości przypadków 1 takiej konsultacji na cykl.

**Tabela 36.**  
**Porada ambulatoryjna z wiązana z chemioterapią**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt porady
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52	104

Koszty leków określone zostały zgodnie z właściwym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [7], koszty procedur szpitalnych określono na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ [20–22]. Cena punktu w opiece szpitalnej ustalona została na 52 zł [23].

W przypadku wszystkich leków stosowanych w trybie ambulatoryjnym, jeżeli refundowane było więcej niż 1 opakowanie danego preparatu, koszty leczenia określano jako średnią ważoną kosztów stosowania poszczególnych produktów – wagi na podstawie danych zużyciu leków refundowanych w pierwszym półroczu 2013 roku [24].

Nie wszyscy pacjenci u których występują działania niepożądane związane z leczeniem chemioterapią wymagają hospitalizacji, część z nich kwalifikuje się do leczenia ambulatoryjnego. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji związanej z występowaniem działań niepożądanych na skutek stosowanej chemioterapii oszacowano na podstawie danych z oryginalnego modelu (zgodnie



z wynikami badania PRIME). Ponadto w modelu założono, że postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych polega na opóźnieniu lub przerywaniu leczenia. Dane dotyczące odsetka osób hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych oraz źródła tych wartości przedstawiono poniżej (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Odsetek osób wymagających hospitalizacji związanej z wystąpieniem działań niepożądanych na skutek leczenia chemioterapią

Działania niepożądane III/IV stopnia	Odsetek pts wymagających hospitalizacji
Neutropenia	30,0%
Toksyczność skórna	10,0%
Biegunka	25,0%
Toksyczność neurologiczna	10,0%
Hipokaliemia	10,0%
Zmęczenie	5,0%
Mucositis	10,0%
Hipomagnezemia	5,0%
Zator płucny	100,0%
Gorączka neutropeniczna	75,0%
Reakcje związane z infuzją	50,0%

Dla uproszczenia, koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chemioterapii naliczono jedynie dla pierwszego cyklu leczenia. Założenie to wydaje się być słuszne, gdyż uwzględniane działania niepożądane występują najprawdopodobniej na początku terapii (po rozpoczęciu podawania leku).

## Neutropenia i gorączka neutropeniczna

Wydatki związane z leczeniem neutropenii i gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii generowane są przede wszystkim przez koszty czynników wzrostu granulocytów podawanych pacjentom (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Czynniki wzrostu granulocytów – leczenie ambulatoryjne

Substancja	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Odpłatność NFZ	Cena detaliczna
Filgrastim	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 mcg/ml	5 fiol.a 1 ml	702,52	705,72
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 mcg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	150,35	153,55
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 mcg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	242,23	245,43
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	685,35	688,55

Substancja	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Odpłatność NFZ	Cena detaliczna
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	1 125,32	1128,52
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml	1 amp.-strz	150,35	153,55
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 30 mln j.m./0,5ml	1 amp.-strz	242,67	245,87
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 60 mln j/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	147,50	150,7
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 96 mln j/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	242,67	246,39
<b>Lenograstim</b>	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	1 fiol. z prosz.	131,51	134,74
	Granocyte 34, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podskórnych i infuzji dożylnych, 33,6 MIU	5 fiol. z prosz.	670,18	673,38
<b>Pegfilgrastim</b>	Neulasta, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/0,6ml	1 amp.-strz.a 0,6 ml	3 551,00	3554,2

W analizie przyjęto, że leczenie w trybie ambulatoryjnym wiąże się z podaniem 1 dawki pegfilgrasimu (preparat o przedłużonym działaniu, najczęściej stosowany u pacjentów leczonych ambulatoryjnie) lub odpowiadającym mu cyklu 5 dawek filgrastimu lub lenograstimu (dawka = 1 ampłka/fiolka).

W przypadku pacjentów z gorączką neutropeniczną w koszcie leczenia uwzględniono również preparaty antybiotykowe. Założono, że u wszystkich pacjentów zastosowana zostanie terapia skojarzona cyprofloksacyną i amoksycyliną z kwasem klawulanowym [25] (1 opakowanie każdego z antybiotyków).

Dodatkowo w analizie przyjęto, że leczenie neutropenii wymagać będzie 2 konsultacji lekarskich, a w przypadku pacjenta z gorączką neutropeniczną będą to 3 konsultacje.

W przypadku pacjentów którzy wymagają hospitalizacji założono, że świadczenia udzielone w szpitalu są rozliczane w ramach hospitalizacji onkologicznej z powikłaniami 3 lub 4 stopnia WHO i że czas trwania hospitalizacji to 7 dni [26].

**Tabela 39.**  
**Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Liczba dni	Koszt świadczenia
5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	52 zł	7	4004 zł
5.08.05.0000013/14	leczenie działań niepożądanych 3/4 stopnia	2	52 zł	7	364 zł
<b>Razem</b>					<b>4368 zł</b>

Łączne koszty leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
**Koszty działań niepożądanych – neutropenia i gorączka neutropeniczna**

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
<b>Neutropenia</b>			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	2 x 104 zł	2 x 104 zł
	Czynnik wzrostu granulocytów	1 638 zł	1 642 zł
	Razem	1 846 zł	1 850 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	4 368 zł	4 368 zł
<b>Gorączka neutropeniczna</b>			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	3 x 104 zł	3 x 104 zł
	Czynnik wzrostu granulocytów	1 638 zł	1 642 zł
	Cyprofloksacyna	4 zł	11 zł
	Amoksycylina + kwas klawulanowy	13 zł	30 zł
	Razem	1 968 zł	1 995 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	4368 zł	4368 zł

## Toksyczność skórna

W analizie przyjęto, że terapia pacjentów leczonych ambulatoryjnie ogranicza się do 1 konsultacji i podania antybiotyków i leków stosowanych miejscowo. Z zakresu interwencji, jakie mogą mieć zastosowanie w przypadku wystąpienia reakcji skórnych po chemioterapii [27] wybrano interwencje finansowane ze środków publicznych – dokсорubicynę i klobetazol i założono, że pacjent zużywa 1 opakowanie antybiotyku i 1 opakowanie maści/kremu.

Ocena kosztów leczenia pacjentów hospitalizowanych przeprowadzona została przy założeniu, że terapia realizowana jest w ramach 1 z 4 grup JGP: owrzodzenia skóry lub ciężkie, duże lub łagodne choroby dermatologiczne. Średni koszt hospitalizacji określony został jako średnia kosztów poszczególnych grup ważona liczbą wystąpień hospitalizacji w ramach danej grupy (hospitalizacja niezależnie od wskazania) w roku 2012 (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Hospitalizacja – reakcje skórne po chemioterapii**

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wystąpień
j37	5.51.01.0009037	Owrzodzenia skóry	64	52 zł	3328	14484

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wystąpień
j38	5.51.01.0009038	Ciężkie choroby dermatologiczne	82	52 zł	4264	8277
j39	5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	33	52 zł	1716	28400
J49	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	27	52 zł	1404	23666
Średnia					2211 zł	

**Tabela 42.**  
**Koszty działań niepożądanych – reakcje skórne**

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
	Doksycylina	4 zł	8 zł
	Klobetazol	5 zł	12 zł
	Razem	113 zł	124 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2211 zł	2211 zł

## Biegunka

W przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie założono, że leczenie ogranicza się do 1 konsultacji i zastosowania loperamidu, który jest podstawowym lekiem na biegunkę. W większości przypadków leczenie biegunki realizowane jest głównie przez modyfikację diety, stosowany wspomagająco oktreotyd nie jest w Polsce refundowany w rozważanym wskazaniu. [28, 29]

**Tabela 43.**  
**Leki przeciwbiegunkowe – leczenie ambulatoryjne**

Substancja	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Odpłatność NFZ	Cena detaliczna
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF, tabl. , 2 mg	30 tabl.	3,81	7,63

W przypadku pacjentów, którzy wymagają hospitalizacji założono, że świadczenia udzielone w szpitalu są rozliczane w ramach hospitalizacji onkologicznej z powikłaniami 3 lub 4 stopnia WHO i że czas trwania hospitalizacji to 4 dni.

**Tabela 44.**  
**Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych - biegunka**

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Liczba dni	Koszt świadczenia
5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	52 zł	4	2288 zł
5.08.05.0000013/14	leczenie działań niepożądanych 3/4 stopnia	2	52 zł	4	208 zł
<b>Razem</b>					2496 zł

Łączny koszt leczenia biegunki zastosowany w obliczeniach w modelu zestawiony został w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
**Koszty działań niepożądanych – biegunka**

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
	Loperamid	4 zł	8 zł
	Razem	108 zł	112 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2496 zł	2496 zł

## Toksyczność neurologiczna

Neurotoksyczność chemioterapii pozostaje problemem, dla którego nie został określony standardowy sposób postępowania [30–32].

W analizie przyjęto, że pacjenci stosują leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe, które są refundowane w powikłaniach neurologicznych u pacjentów z nowotworami - amitryplinę lub karbamazepinę (1 opakowanie leku). Założono 1 konsultację dla terapii powikłań neurologicznych.

W przypadku pacjentów hospitalizowanych przyjęto, że rozliczenie świadczeń realizowane będzie w ramach grupy JGP: „Choroby nerwów obwodowych”.

**Tabela 46.**  
**Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii**

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
A31	5.51.01.0001031	Choroby nerwów obwodowych	30	52 zł	1560 zł

**Tabela 47.**  
**Koszty działań niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii**

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
	Leczenie objawowe	10 zł	16 zł
	Razem	114 zł	120 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1560 zł	1560 zł

## Hipokaliemia i hipomagnezemia

Ambulatoryjne leczenie niedoborów potasu i magnezu ogranicza się do suplementacji odpowiednich mikroelementów. [33, 34] W obliczeniach do modelu koszty leków określone zostały wyłącznie dla pacjentów z hipokaliemią (2 opakowania leku), ponieważ żaden z preparatów magnezu nie jest refundowany. Dla obu powikłań założono, że pacjenci korzystają z 1 konsultacji lekarskiej.

**Tabela 48.**  
**Hipokaliemia i hipomagnezemia – leczenie ambulatoryjne**

Substancja	Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Odpłatność NFZ	Cena detaliczna
Kalii chloridum	Kalipoz Prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 391 mg	30 szt.	1,81	5,15
Kalii chloridum	Kalipoz Prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 391 mg	60 szt.	6,81	10,01
Kalii citras + Kalii hydrocarbonas	Kalium Effervescens Bezcukrowy, granulat musujący, 0,782 g/3g	20 sasz.	4,67	20,66

Leczenie szpitalne hipokaliemii i hipomagnezemii realizowane jest w ramach grupy JGP: „zaburzenia wodno-elektrolitowe”.

**Tabela 49.**  
**Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia**

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
K26	5.51.01.0001026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	28	52 zł	1456 zł

Podsumowanie kosztów leczenia hipomagnezemii i hipokaliemii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**  
**Koszty działań niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia**

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
<b>Hipokaliemia</b>			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
	Suplementacja potasu	9 zł	16 zł
	Razem	113 zł	120 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1456 zł	1456 zł
Hipomagnezemia			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1456 zł	1456 zł

## Zmęczenie

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów ze zmęczeniem ograniczone jest w większości przypadków do interwencji nefarmakologicznych – aktywizacji ruchowej, wsparcia psychologicznego itp. Stosowane w niektórych przypadkach preparaty takie jak metylofenidad czy leki psychostymulujące nie są refundowane u pacjentów z analizowanym wskazaniem. W analizie nie uwzględniono w związku z tym kosztów leków u pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Założono jedynie że pacjenci korzystają z jednej konsultacji lekarskiej.

Dla leczenia szpitalnego przyjęto, że wskazaniem właściwym dla realizacji świadczeń udzielanych pacjentom ze zmęczeniem może być kacheksja, która rozliczana jest w ramach grupy JGP „choroby jamy brzusznej”.

**Tabela 51.**  
Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – zmęczenie

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	31	52 zł	1612 zł

Podsumowanie kosztów związanych z postępowaniem terapeutycznym u pacjentów ze zmęczeniem przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52.**  
Koszty działań niepożądanych – zmęczenie

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1612 zł	1612 zł

## Mucositis

Preparaty antyseptyczne (barwniki anilinowe, roztwory wody utlenionej lub sody oczyszczonej, napary ziołowe) i preparaty działające miejscowo stosowane u pacjentów z uszkodzoną barierą śluzówkową nie są refundowane w Polsce i nie zostały uwzględnione w oszacowaniach kosztów terapii u pacjentów z mucositis. Naliczany w modelu koszt leczenia pacjentów z tym powikłaniem ogranicza się do kosztu konsultacji lekarskiej.

Dla leczenia szpitalnego przyjęto, że wskazaniem właściwym dla realizacji świadczeń udzielanych pacjentom ze zmęczeniem może być zapalenie tkanki łącznej i ropień jamy ustnej, rozliczne w ramach grupy JGP: „Inne choroby gardła, uszu i nosa”.

**Tabela 53.**  
Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – mucositis

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
C57	5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	22	52 zł	1144 zł

Podsumowanie kosztów związanych z postępowaniem terapeutycznym u pacjentów z mucositis przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
Koszty działań niepożądanych – mucositis

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104 zł	104 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1144zł	1144 zł

## Zator płucny

Zator płucny wymaga leczenia szpitalnego, dlatego nie wyznaczano kosztu prowadzenia leczenia w trybie ambulatoryjnym. Leczenie zatoru płucnego realizowane jest w ramach odpowiedniej grupy JGP (Tabela 55).

**Tabela 55.**  
Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – zator płucny

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	80	52 zł	4160 zł



## Reakcje związane z infuzją

W charakterystyce produktu leczniczego panitumumabu wymienia się następujące ciężkie reakcje niepożądane związane z infuzją: skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, anafilaksja lub potrzeba zastosowania leczenia pozajelitowego). Dla każdego z tych działań niepożądanych przypisana została odpowiednia procedura z katalogu świadczeń szpitalnych (Tabela 56).

Ze względu na brak danych o częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych w analizie przyjęto, że leczenie koszt leczenia reakcji związanych z infuzją to średnia arytmetyczna kosztów leczenia wyróżnionych reakcji niepożądanych.

**Tabela 56.**  
Hospitalizacja – leczenie działań niepożądanych – reakcje związane z infuzją

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
D10	5.51.01.0004010	Dychawica oskrzelowa	49	52 zł	2548 zł
J39	5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	33	52 zł	1716 zł
E77	5.51.01.0005077	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	53	52 zł	2 809 zł
S33	5.51.01.0016033	Choroby anafilaktyczne >17 r.ż.	25	52 zł	1 300 zł
	5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11		
-	5.08.05.0000013/14	leczenie działań niepożądanych 3/4 stopnia	1	52 zł	3640 zł <sup>a</sup>
	5.53.01.0000006	żywienie dojelitowe	2		
Średnia					2 403 zł

a) Założony czas leczenia – 5 dni

### 3.6.5. Resekcja przerzutów

Koszty operacji resekcji przerzutów raka jelita grubego określono jako średnią ważoną kosztów grup zabiegowych, w ramach których może być rozliczona mezastazektomia u pacjentów z rakiem jelita grubego (przerzuty do wątroby i do płuc). Jako wagi użyte zostały liczby wystąpień hospitalizacji dla pacjentów z wtórnym nowotworem wątroby lub płuc w obrębie konkretnych grup zabiegowych w roku 2012 (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
Hospitalizacja – resekcja przerzutów

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wystąpień – resekcja przerzutów
G01	5.51.01.0007001	Rozległe zabiegi wątroby	281	52 zł	14 612 zł	329
G11	5.51.01.0007011	Kompleksowe zabiegi wątroby	160	52 zł	8 320 zł	750

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia	Liczba wystąpień – resekcja przerzutów
G12	5.51.01.0007012	Duże zabiegi wątroby	55	52 zł	2 860 zł	105
G13	5.51.01.0007013	Średnie zabiegi wątroby	22	52 zł	1 144 zł	42
G14	5.51.01.0007014	Małe zabiegi wątroby	10	52 zł	520 zł	50
D01	5.51.01.0004001	Złożone zabiegi klatki piersiowej	424	52 zł	22 048 zł	54
D02	5.51.01.0004002	Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	292	52 zł	15 184 zł	436
D28	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	76	52 zł	40 28 zł	2041
-	-	<b>Średnia</b>	-	-	<b>7212 zł</b>	-

### 3.6.6. Leczenie u schyłku życia

U wszystkich pacjentów w modelu, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia chorego.

Czas prowadzenia takiej opieki i jej zakres jest trudny do oszacowania. W raporcie AOTM dla cetuksymabu i oraz w analizie ekonomicznej dla pazopanibu złożonej do AOTM wskazuje się na dane opracowane przez konsultantów wojewódzkich i konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny paliatywnej, zgodnie z którymi przeciętny pobyt w hospicjum stacjonarnym to 19,0 dni a średnia długość leczenia w hospicjum domowym to 56,2 dni [35, 36]. Nie uzyskano bezpośredniego dostępu do wskazanych danych, pomimo to zdecydowano się wykorzystać je w obliczeniach.

Określenie odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych typach ośrodków jest utrudnione, w poszczególnych regionach liczba pacjentów pod opieką hospicjów stacjonarnych i domowych jest zróżnicowana [37, 38]. W obliczeniach przyjęto, że 1/3 pacjentów pozostaje pod opieką hospicjów stacjonarnych, a 2/3 chorych korzysta ze świadczeń w hospicjum domowym.

Wartość jednostkową i sumaryczny koszt świadczeń dla terapii u schyłku życia pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

**Tabela 58.**  
Postępowanie terapeutyczne u schyłku życia pacjenta – koszty opieki hospicyjnej

Świadczenie	Wycena osobodnia	Liczba dni	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum	215 zł	19	4085 zł	33%
Świadczenia w hospicjum domowym	42 zł	56,2	2360 zł	67%
	Średni koszt		2935 zł	-

### 3.6.7. Terapia BSC

Świadczenia, jakie zakwalifikować można jako leczenie BSC, nie są precyzyjnie określone [39, 40]. Najczęściej wskazuje się, że podstawowym elementem terapii paliatywnej jest leczenie przeciwbólowe. W obliczeniach kosztów prowadzenia terapii BSC uwzględniono więc wyłącznie koszty leków przeciwbólowych (u wszystkich pacjentów) oraz u połowy pacjentów – kortykosteroidy podawane uzupełniająco w terapii przeciwbólowej (deksametazon).

Dla wszystkich refundowanych w Polsce preparatów przeciwbólowych określone zostały szacowane dawkiienne. W oparciu o te dawki, liczbę zużytych opakowań leków przeciwbólowych w pierwszym półroczu 2013 roku [24] oraz koszty poszczególnych opakowań oszacowano średni koszt leków podstawowych leków przeciwbólowych (buprenorfina, dyhydrokodeina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon lub tramadol) oraz średni koszt leków stosowanych w leczeniu bólu przebijającego (preparaty fentanylu o szybkim uwalnianiu). Przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują jeden z podstawowych preparatów przeciwbólowych, a 5% pacjentów dodatkowo korzysta z leków dedykowanych terapii bólu przebijającego.

Przyjęto że terapia wspomagająca leczenie przeciwbólowe prowadzona będzie z zastosowaniem jednego z 4 sterydów do stosowania ogólnego – deksametazonu, encortonu, encortolonu lub triamicolonu w dawce równej 1 tabletka na dzień (indywidualizacja terapii następuje przez wybór leku z odpowiednią dawką jednostkową).

W obliczeniach założono ponadto, że pacjenci w linii BSC korzystają z opieki ambulatoryjnej w zakresie jednej podstawowej konsultacji na cykl i że połowa z nich monitorowana jest w poradniach ambulatoryjnych, a połowie pacjentów udzielane są porady domowe. Wycena świadczeń w ramach opieki specjalistycznej zgodna jest z właściwym Zarządzeniem Prezesa NFZ [41].

**Tabela 59.**  
**Terapia BSC - koszty**

Kategoria kosztowa	Koszt na cykl		Odsetek pacjentów	
	NFZ	NFZ + pacjent		
Farmakoterapia	Leki przeciwbólowe – podstawowe	50 zł	53 zł	100%
	Leki przeciwbólowe – ból przebijający	846 zł	859 zł	5%%
	Kortykosteroidy	4 zł	6 zł	50%
Świadczenia	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu <sup>a</sup>	35 zł	35 zł	50%
	Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy <sup>a</sup>	70 zł	70 zł	50%
Razem		150 zł	154 zł	-

a) przyjęto, że koszt 1 punktu w opiece ambulatoryjnej to 10 zł [23]

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







[Redacted content]

## 5. WYNIKI

### 5.1. Analiza kosztów-konsekwencji

W niniejszym rozdziale zaprezentowano analizę kosztów-konsekwencji. Konsekwencje uwzględnione w analizie obejmują QALY i LY; koszty przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 61). Wyniki przedstawione w poniższych tabelach to wartości średnie uzyskane w analizie deterministycznej.

Tabela 61.  
Analiza kosztów-konsekwencji


### 5.2. Analiza kosztów-użyteczności

#### 5.2.1. Wyniki kliniczne

[Redacted text]

[Redacted text]










## 5.2.4. Ceny progowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



## 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 6.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 6.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 73.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń	Opcja (arkusz, w którym dostępna jest opcja)
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami	Discount Rate – Costs Discount rate – Outcomes (Model Settings)
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
2	Krzywe przeżycia dla PFS i OS – I linia terapii (krzywe Weibull'a)	Krzywe log-logistyczne	Alternatywna metoda prognozowania krzywych PFS i OS o zbliżonym dopasowaniu do dayc	Best Fit PFS Curve, Best Fit OS Curve (PFS and OS Inputs)
3	Odsetek osób stosujących PMAB poddawanych resekcji (12,4%)	20%	Skrajna wartość ustalona na podstawie odsetka pacjentów z 1 przerzutem	Resection Incidence (Resection Inputs)
4a		Stan wolny od progresji (bez podziału na typ leczenia):	Alternatywne dane i założenia dotyczą użyteczności, ustalone na podstawie przeglądu systematycznego	Overall Utility Weight Method (Utility Weight Inputs)
4b		Stan wolny od progresji: 0,80, progresja choroby: 0,60		Poszczególne wartości parametrów w arkuszu Utility Weight Inputs
5a	Średnia liczba fiolek na podanie		Alternatywne założenia dotyczące obliczania zużycia leków	Wastage Option (Drug Cost Inputs)
5b				
5c	Liczba podań leków (ekstrapolacja poza okres obserwacji w badaniu PRIME)	Wyłącznie dane z okresu objętego obserwacją w badaniu PRIME	Alternatywne założenie dot. Oszacowania liczby podań leków	Treatment Cycle Method (Drug Cost Inputs)
6a	Koszty ponoszone po zakończeniu terapii I linii (uwzględnione koszty BSC, leczenia u schyłku życia i aktywnego leczenia w II linii terapii)	Nieuwzględnione koszty BSC i leczenia u schyłku życia; uwzględnione koszty aktywnego leczenia w II linii terapii	Celem analizy była ocena wpływu na wyniki kosztów leczenia poza I linią	BSC Cost (Subsequent Therapy Inputs)
6b		Nieuwzględnione koszty BSC, leczenia u schyłku życia i aktywnego leczenia w II linii terapii		End-of-life Costs (Other Medical Cost Inputs)







[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



### 6.2.2.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## **7. WALIDACJA**

### **7.1. Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### **7.2. Walidacja konwergencji**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania (szczegóły w Aneksie) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających PMAB stosowany w I linii mCRC. W związku z tym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

### **7.3. Walidacja zewnętrzna**

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Ze względu na brak takich badań poszukiwano publikacji opisujących dane związane z przeżyciem pacjentów z mCRC (stadium IV zaawansowania choroby, stan D wg klasyfikacji Dukesa)) celem porównania ich z danymi wprowadzanymi do modelu. Badania te zostały zidentyfikowane na drodze przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [42]) zgodnie ze strategią przedstawioną w rozdziale 14.1.3. Badania uwzględniano w walidacji zewnętrznej, jeżeli opisywano w nich dane z rejestrów dotyczących raka jelita grubego oraz raportowano roczne lub 5-letnie przeżycie chorych na mCRC. Wykluczono badania prezentujące wyniki bez wyróżnienia przerzutowego raka jelita grubego oraz te, w których nie przedstawiano rocznego lub 5-letniego przeżycia. W oparciu o tak zdefiniowane kryteria włączenia publikacji, spośród 376 badań uwzględniono 6 badań, spośród których 5 prezentowało wyniki dotyczące 5-letniego OS oraz 4 raportowało dane związane z rocznym przeżyciem. Charakterystykę badań i raportowane w nich wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 81).

**Tabela 81.**  
**Wyniki badań dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia w oparciu o dane z rejestrów**

Badanie	Państwo	Populacja <sup>a</sup>	Liczebność mCRC	Okres diagnozy	1-roczone OS <sup>b</sup>	5-letnie OS <sup>b</sup>
<b>Innos 2012 [43]</b>	Estonia	rak jelita grubego, IV stadium <sup>d</sup>	104 – rak okrężnicy 62 – rak odbytnicy	1997	23,86% <sup>g</sup>	2,75% <sup>g</sup>
<b>Luke 2005 [44]</b>	Płn. Australia	rak okrężnicy i odbytnicy, klasa D wg klasyfikacji Dukesa <sup>d</sup>	966 – rak okrężnicy 524 – rak odbytnicy	1980–2002	43,66% <sup>g</sup>	10,18% <sup>g</sup>
<b>Ponz de Leon 2000 [45]</b>	Włochy	rak jelita grubego, IV stadium <sup>d</sup>	2 240 (bez podziału na stadia zaawansowania)	1990–1991 1984–1985	48,85% <sup>c</sup> 38,79% <sup>c</sup>	10,92% <sup>c</sup> 3,16% <sup>c</sup>
<b>Scheiden 2003 [46]</b>	Luxemburg	rak odbytnicy, IV stadium <sup>d</sup>	76	1988–1998	–	11%–13% <sup>e</sup>
<b>van Steenberg 2010 [47]</b>	Holandia	rak jelita grubego, IV stadium <sup>d</sup>	20 660	1989–2006	–	6%
<b>Neo 2011 [48]</b>	Płn. Australia	przerzutowy rak jelita grubego	1 544	02.2006–03.2010	55%–58% <sup>f</sup>	–

a) populacja dla której uwzględniono wyniki, populacja w badaniu może być szersza, b) odsetki dotyczą przerzutowego mCRC (stadium IV zaawansowania choroby, stan D wg klasyfikacji Dukesa), c) wartości sczytane z wykresu, d) w badaniu uwzględniono populację szerszą, e) 11% dla pacjentów poddanych chirurgii (bez rozróżnienia wg klasyfikacji doszczętności resekcji i stanu marginesu okrężnego), 13% dla grupy poddanych zabiegowi (R0 – resekcja doszczętna), f) 55% - pacjenci z przerzutami synchronicznymi, 58% - pacjenci z przerzutami metachronicznymi, g) średnia ważona liczbą osób

W pracy Innos 2012 [43] analizowano długoterminowe przeżycie pacjentów z rakiem jelita grubego w Estonii. Analiza zawiera wszystkie przypadki zdiagnozowanego raka jelita grubego w Estonii w 1997 roku zidentyfikowane w ramach estońskiego rejestru nowotworów i obserwowane przez kolejne 10 lat od diagnozy (546 przypadków). W celu oszacowania wyników posłużono się względnym przeżyciem (*Relative Survival Rate*). Szacunki przeżycia prezentowane w Innos 2012 oparto jedynie na rocznej zapadalności na raka w Estonii. Analizą objęto stosunkowo niewielką liczbę przypadków, co uniemożliwiło przeprowadzenie wiarygodnej analizy różnic w przeżyciu w podziale na stadia zaawansowania oraz stosowane leczenie, a także ustalenie wpływu różnych czynników na przeżycie. W przeprowadzonym badaniu wykazano niską przeżywalność chorych na raka jelita grubego (CRC) w Estonii, w porównaniu do innych krajów europejskich. Analiza osób w IV stadium zaawansowania choroby objęła 166 osób. Zgodnie z spostrzeżeniami autorów, wyniki prezentowane dla Estonii są niższe w stosunku do wyników europejskich

Celem pracy Luke 2005 [44] była ocena trendów przeżycia chorych na raka jelita grubego oraz stopnia stosowania się do wytycznych dotyczących leczenia CRC rekomendujących chemioterapię uzupełniającą dla stopnia C (wg skali Dukesa) CRC oraz połączenie chemioterapii i radioterapii w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia raka odbytnicy. W pracy wykorzystano dane z Rejestru Nowotworów z szpitali w Północnej Australii dla 2 581 chorych. Pacjentów podzielono zgodnie z klasyfikacją Dukesa, gdzie skala D oznacza pacjentów z przerzutami odległymi. W grupie mCRC zidentyfikowano 966 pacjentów.

W badaniu Ponz de Leon 2000 [45] analizowano 5-letnie przeżycie wszystkich pacjentów z nowotworem jelita grubego rozpoznanych między 1984 i 1997 rokiem (dane z wyspecjalizowanego rejestru dotyczącego nowotworu jelita grubego prowadzonego w Modenie, 2 240 chorych). Głównym celem pracy była ocena postępów w zakresie kontroli CRC. Całkowity czas przeżycia oceniano biorąc pod uwagę datę diagnozy i zgonu (dla nowotworów jelita grubego lub z innych przyczyn), jednakże zaprezentowane na krzywej przeżycia wyniki dotyczą jedynie przeżycia osób z nowotworem jelita grubego i przedstawiono je w podziale na stadia zaawansowania choroby.

Pracę Scheiden 2003 [46] oparto na danych z krajowego (Luksemburg) rejestru nowotworów (*Morphologic Tumour Registry*) z okresu 1988–1998 (912 pacjentów). Do badania włączono jedynie pacjentów z nowotworem pierwotnym nowozdiagnozowanym, wykluczono m.in. chorych z nawrotem choroby, synchronicznymi lub metachronicznymi gruczolakami i gruczolakorakami oraz z ogniskami przerzutowymi. Analizie poddano m.in. trendy w przeżyciu pacjentów z rakiem odbytnicy. Przeżycie prezentowano jedynie dla grupy pacjentów poddanych resekcji guza, mierzono je od czasu wykonania operacji.

W van Steenberg 2010 [47] opisano zmiany sposobu leczenia raka okrężnicy oraz wpływ leczenia na 5-letnie przeżycie pacjentów w Holandii w latach 1989–2006. Do badania włączono 103 744 pacjentów z rakiem okrężnicy z Holenderskiego Rejestru Nowotworów (*Netherlands Cancer Registry*) obejmującego wszystkie nowozdiagnozowane przypadki nowotworów w Holandii. Wyniki przedstawiono w podziale na płeć, okres diagnozy, stadia zaawansowania choroby oraz lokalizację guza.

Praca Neo 2011 [48] dotyczyła przerzutowego raka jelita grubego. Badaniem objęto 1 544 pacjentów mających zdiagnozowanego synchronicznego lub metachronicznego mCRC po 1 lutym 2006 roku. Oceny przeżycia dokonano oddzielnie dla synchronicznego oraz metachronicznego mCRC. Prezentowane wyniki dotyczą m.in. rocznego OS.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej porównywano roczne i 5-letnie przeżycie z odnalezionych rejestrów z danymi wprowadzonymi do modelu (dopasowanie rozkładu Weibulla do krzywej przeżycia z badania Douillard 2010). Roczne oraz 5-letnie OS wprowadzane do modelu prezentuje Tabela 82.

**Tabela 82.**  
Dane dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia wprowadzone do modelu



Odnalezione dane z rejestrów nowotworów wskazują na dużą rozbieżność wyników dotyczących rocznych i 5-letnich przeżyć pacjentów z mCRC (roczne przeżycie waha się od 23,86%–58%, 5-letnie

od 2,75%–13%). Wraz z upływem czasu następuje rozwój medycyny, nowotwory są diagnozowane wcześniej, pacjenci mają dostęp do lepszego leczenia, w związku z czym poprawia się przeżycie chorych. Poprawa związana z zastosowaniem coraz to nowszych leków, w przypadku nowotworów o krótkim oczekiwanym przeżyciu, widoczna jest szczególnie w poprawie „krótkoterminowych” parametrów przeżycia, np. 1 rok. Np. w badaniu Neo 2011 widać wzrost przeżycia w porównaniu z badaniami przeprowadzonymi wcześniej (Ponz de Leon 2000 oraz Luke 2005). Odnalezione badania raportujące roczne przeżycie pacjentów z mCRC (w większości te same badania, które raportują 5-letnie przeżycie) nie są nowymi badaniami, stąd porównywanie nowych danych wprowadzanych do modelu z danymi z badań sprzed kilku lat nie jest zasadne.

Zakres wyników dotyczących 5-letniego OS raportowanych w odnalezionych badaniach (poza wykluczonymi wcześniej badaniami Innos 2012 i Scheiden 2003) obejmuje przedział od 3% do 13%,

[REDACTED]

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności panitumumabu (Vectibix®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

Obecnie w Polsce 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 ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których zdefiniowano problem decyzyjny, dobrano komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo panitumumabu skojarzonego ze schematem FOLFOX (PMAB + FOLFOX).

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), dotychczas nieleczonych z powodu choroby rozsianej (I linia). Oceny opłacalności PMAB + FOLFOX w takiej populacji dokonano względem schematu chemioterapii FOLFOX. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, leków stosowanych w II linii terapii, diagnostyki, monitorowania terapii, działań niepożądanych, resekcji przerzutów, terapii BSC oraz leczenia u schyłku życia.

W analizie wykorzystano model symulacyjny przerzutowego raka jelita grubego zbudowany w celu oceny opłacalności PMAB + FOLFOX vs FOLFOX dostarczony przez Zamawiającego. Narzędzie to jest modelem markowa umożliwiając dożywotnie śledzenie rozwoju mCRC u pacjentów z rozważanej populacji. W modelu wyróżniono stany zdrowia zależne od linii leczenia i progresji choroby. Założono, że pacjenci poruszają się między tymi stanami w cyklach dwutygodniowych. Po progresji choroby po pierwszej linii terapii u pacjentów jest możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia. Po progresji choroby po terapii II linii pacjenci leczeni są za pomocą BSC (*best supportive care*).

Przejścia między stanami modelu dokonują się na podstawie prawdopodobieństw wyznaczonych z krzywych przeżycia (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dane zaczerpnięto z badania PRIME: krzywą OS z tego badania stosowano zarówno dla pierwszej, jak i drugiej linii leczenia, podczas gdy PFS zastosowano tylko do pierwszej linii, a PFS dla schematów stosowanych w drugiej linii wyznaczono na podstawie badań randomizowanych oceniających skuteczność tych schematów w II linii mCRC. Odsetki pacjentów stosujących leczenie II linii i częstość stosowania poszczególnych



schematów określono na podstawie badania PRIME. Dane dotyczące OS i PFS ekstrapolowano poza okres obserwacji za pomocą metod analizy przeżycia.

Model dostosowano do warunków polskich w zakresie kosztów: przypisano odpowiednie koszty terapiom uwzględnionym w modelu, a także wprowadzono adekwatne koszty podania leków, monitorowania terapii i leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono ponadto koszty metastazektomii i leczenia u schyłku życia. Koszty ustalono zgodnie z wyceną świadczeń obowiązujących w grudniu 2013 roku.

, koszty cyklu BEV + FOLFOX (2 tyg.) wynosi 11,7 tys. zł, koszt cyklu chemioterapii w schemacie FOLFOX (2 tyg.) wynosi 307 zł., a w schemacie FOLFIRI (2 tyg.) – 351 zł.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz danych informacji medycznych. Dla stanu wolnego od progresji przyjęto wartość 0 – na podstawie badania PRIME. Dla progresji choroby: 0,782 (kolejne leczenie aktywne) lub 0,681 (BSC), a dla resekcji przerzutów: (pacjenci wolni od choroby) i 0,731 (pacjenci z nawrotem choroby po resekcji).

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

Wykorzystany model poddano walidacji zewnętrznej i konwergencji. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

## Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Wnioski końcowe

Terapia PMAB + FOLFOX daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia FOLFOX, generując jednocześnie wyższe koszty. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. OGRANICZENIA

[REDACTED]

- Efekty zdrowotne oszacowane w analizie – QALY i LY – zostały obliczone na podstawie badania PRIME (krzywa OS determinująca przeżycie) oraz innych badań randomizowanych dotyczących II linii leczenia mCRC (krzywe PFS dla terapii stosowanych w II linii, które mają bezpośredni wpływ na jakość życia chorych). W momencie finalizowania niniejszej analizy dostępne były dane o przeżyciu pacjentów w okresie ok. 5 lat od rozpoczęcia terapii. W modelu oszacowano różnicę w średnim oczekiwanym przeżyciu na podstawie ekstrapolacji danych z badań klinicznych.

■ Użyteczności stanów zdrowia zastosowane do wyznaczenia QALY zebrano w systematycznym przeszukaniu baz danych. [REDACTED]

- Koszty terapii naliczono zgodnie z obowiązującymi cenami urzędowymi leków. Dla terapii nierefundowanych w Polsce, stosowanych w II linii w badaniu PRIME, przyjęto że wydatki z tytułu terapii obciążają płatnika publicznego, a nie pacjentów.
- Koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych interwencji naliczone zostały jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii. Nie mniej jednak koszty działań niepożądanych nie stanowią istotnej składowej kosztów całkowitych, wobec czego nie mają znaczącego wpływu na wyniki w zakresie opłacalności.

## 10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w I linii terapii przerzutowego raka jelita grubego.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatora – schemat FOLFOX – oraz oceniono jego skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy – w celu oceny opłacalności panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX względem schematu FOLFOX zastosowano analizę kosztów-użyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Na etapie wyboru komparatorów spośród zidentyfikowanych możliwych schematów leczenia pacjentów z mCRC wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX: schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna), schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl) oraz schemat XELOX (CAPOX, kapecytabina, oksaliplatyna). Zgodnie z przeprowadzonym przez NICE w 2011 r. porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX). Ponadto, spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl leczenia. Ponadto schemat FOLFOX jest opcją terapeutyczną dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu i zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej.

Panitumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX jest skutecznym lekiem w terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS. Dodanie PMAB do terapii FOLFOX przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, a także przeżycia całkowitego. Ponadto ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji skorygowanych o ocenę jakości życia, wykazała istotną statystycznie przewagę schematu panitumumab + FOLFOX nad FOLFOX. Analiza ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki wyłącznie jednego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo PMAB – badanie PRIME. Niemniej jednak skuteczność kliniczna PMAB wykazana w badaniu PRIME została potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W retrospektywnej analizie danych uzyskanych z jednego z hiszpańskich szpitali (Lopez Lopez 2011) wykazano, że u pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia mCRC PFS wynosił 15,5 mies., a więc nawet więcej niż obserwowano to w ramach badania RCT (9,6 mies.). Profil bezpieczeństwa PMAB nie różnił się od tego określonego w badaniu PRIME.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wyniki modelowania wskazują, że zastosowaniem PMAB+FOLFOX w I linii mCRC pozwala przedłużyć przeciętne przeżycie z [REDACTED] W odniesieniu do bardzo krótkiego oczekiwanego przeżycia, taka różnica stanowi ponad [REDACTED]

[REDACTED]

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Graham C, Knox H. A Cost-effectiveness Analysis of Panitumumab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients With Wild-Type RAS. Final Report: PEAK Within-Trial Analysis. RTI Health Solutions 2013.
2. ██████████ Analiza 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.
3. Vectibix - Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126372/anx\\_126372\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126372/anx_126372_pl.pdf) (26.9.2013).
4. ██████████ 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.
5. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4697–4705.
6. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, i in. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999; 10(6):663–669.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537> (4.10.2013).
8. Badanie ankietowe - Chemioterapia u pacjentów z rakiem jelita grubego.
9. Merck Serono Ltd. Single technology appraisal submission: Erbitux (cetuximab) for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ta176guidance.pdf> (24.10.2013).
10. Projekt programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Amgen Polska Sp. z o.o.
11. Adam R, Delvart V, Pascal G, i in. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery*. 2004; 240(4):644–657; discussion 657–658.
12. Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *British Journal of Cancer*. 2011; 105(10):1495–1502.
13. Odom D, Barber B, Bennett L, i in. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *International Journal of Colorectal Disease*. 2010; 26(2):173–181.
14. Best JH, Garrison LP, Hollingworth W, i in. Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy. *Quality of Life Research*. 2010; 19(3):391–400.
15. Tappenden P, Jones R, Paisley S, i in. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *European Journal of Cancer*. 2007; 43(17):2487–2494.
16. 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.
17. 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).
18. IKAR pro. <http://ikarpro.com/> (22.11.2013).
19. Komunikat DGL (do czerwca 2012) - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5084> (7.10.2013).
20. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy



- zdrowotne (lekowe) z późniejszymi zmianami.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911> (18.10.2013).
21. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910> (18.10.2013).
  22. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezes aNarodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (18.10.2013).
  23. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (18.10.2013).
  24. 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).
  25. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, i in. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(25):4129–4134.
  26. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 5/2011 z dnia 31 stycznia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Neupogen (filgrastim) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-05-2011-filgrastim/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_5\\_2011\\_filgrastim\\_Neupogen.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-05-2011-filgrastim/Stanowisko_RK_AOTM_5_2011_filgrastim_Neupogen.pdf).
  27. Kryński J, Kamińska GG, Kamińska-Winciorek G. Leczenie reakcji skórnych występujących podczas terapii inhibitorami receptora nabłonkowego czynnika wzrostu u pacjentów z rakiem jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2010; 6(6):318–332.
  28. e-onkologia, Akademia Medyczna we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów - wykłady z onkologii. [http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie\\_systemowe.pdf](http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf).
  29. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, i in. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Current Oncology*. 2007; 14(1):13–20.
  30. Brzeziński K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology [Polish version: Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia p. 79]. *Współczesna Onkologia*. 2012; 1:72–85.
  31. Krzemieniecki K. Zapobieganie i leczenie neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię -Komentarz. *Medycyna Praktyczna Onkologia*. 2009; (3):79.
  32. Wolf S, Barton D, Kottschade L, i in. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer*. 2008; 44(11):1507–1515.
  33. Saif MW. Management of Hypomagnesemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Journal of Supportive Oncology*. 2008; 6(5):243–248.
  34. Franek E, Kokot F. Hipokaliemia. *Choroby Serca i Naczyń*. 2006; 3(4):203–206.
  35. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Analiza ekonomiczna.
  36. Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport AOTM-OT-0289. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R24-2010-cetuksymab\\_Erbitux/OT0289\\_Erbitux.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R24-2010-cetuksymab_Erbitux/OT0289_Erbitux.pdf).
  37. Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2012. <http://www.hospicjum-czestochowa.pl/public/files/attach/20130704090254.pdf>.
  38. Sprawozdanie z działalności Towarzystwa Przyjaciół Chorych „Hospicjum im. św. Łazarza” za rok 2012. [http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialalnosc\\_2012.pdf](http://www.hospicjum.krakow.pl/hospicjum/sprawozdania/dzialalnosc_2012.pdf) (7.10.2013).
  39. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(31):5139–5140.
  40. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, i in. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *The lancet oncology*. 2012; 13(2):e77–82.
  41. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (18.10.2013).
  42. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (10.10.2013).
  43. Innos K, Soplepmann 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.

44. Luke CG, Koczwara B, Moore JE, i in. Treatment and Survival from Colorectal Cancer: The Experience of Patients at South Australian Teaching Hospitals Between 1980 and 2002. *Clinical Oncology*. 2005; 17(5):372–381.
45. Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, i in. Staging and survival of colorectal cancer: are we making progress? The 14-year experience of a Specialized cancer Registry. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2000; 32(4):312–317.
46. Scheiden R, Sand J, Weber J, i in. Rectal cancer in Luxembourg : a national population-based data report, 1988-1998. *BMC cancer*. 2003; 3:27.
47. Van Steenberghe LN, Elferink MAG, Krijnen P, i in. Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. *Annals of Oncology*. 2010; 21(11):2206–2212.
48. Neo EL, Beeke C, Price T, i in. South Australian clinical registry for metastatic colorectal cancer: SA registry metastatic colorectal cancer. *ANZ Journal of Surgery*. 2011; 81(5):352–357.
49. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Translating Outcomes Research to Health Care Decisions. <http://www.ispor.org/> (11.10.2013).
50. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (11.10.2013).
51. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (11.10.2013).
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl/> (11.10.2013).
53. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-e-1> (11.10.2013).
54. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (11.10.2013).
55. CEA Registry Website. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (10.10.2013).
56. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (11.10.2013).
57. Lange A, Prenzler A, Frank M, i in. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2013;

## 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

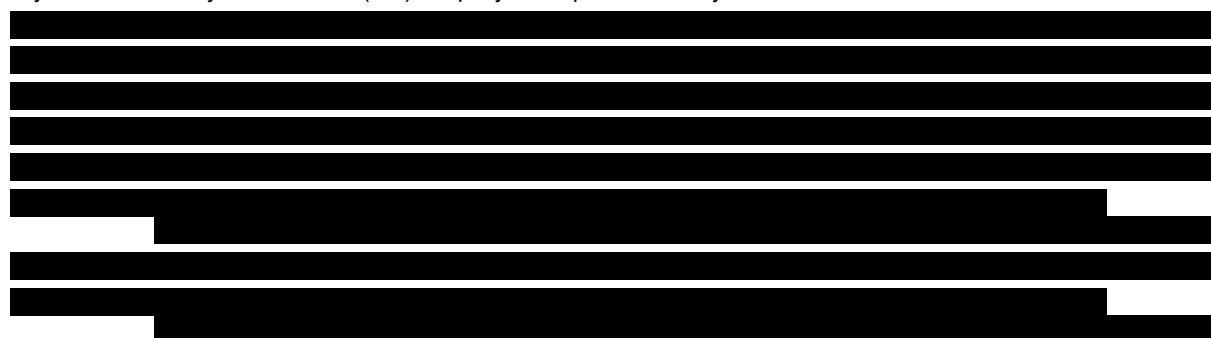
Tabela 1.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7 edycja z 2010 roku).....	14
Tabela 2.	Dawkowanie porównywanych interwencji.....	23
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów z dzikim genem KRAS w badaniu PRIME .....	28
Tabela 4.	Leki stosowane w II linii terapii – dane z badania PRIME.....	30
Tabela 5.	Leki stosowane w II linii terapii – dane uwzględnione w oryginalnej wersji modelu.....	30
Tabela 6.	Schematy II linii terapii uwzględnione w oryginalnej wersji modelu w odniesieniu do warunków polskich .....	32
Tabela 7.	Leki stosowane w II linii terapii – założenia analizy .....	33
Tabela 8.	Funkcje przeżycia dla rozważanych rozkładów prawdopodobieństwa .....	34
Tabela 9.	Parametry dopasowanych krzywych przeżycia (PFS, OS) – I linia terapii.....	34
Tabela 10.	Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla dopasowanych krzywych przeżycia PFS i OS – I linia terapii.....	37
Tabela 11.	Porównanie OS w okresie do 5 lat – parametryczne krzywe przeżycia vs zaktualizowane dane z badania PRIME .....	39
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie .....	42
Tabela 13.	Częstość występowania działań niepożądanych III/IV stopnia .....	42
Tabela 14.	Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutowym rakiem jelita grubego.....	43
Tabela 15.	Użyteczności mCRC w badaniach randomizowanych oceniających panitumumab .....	44
Tabela 16.	Użyteczności mCRC mierzone za pomocą metody handlowania czasem (TTO).....	44
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa .....	45
Tabela 18.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości .....	46
Tabela 19.	Cena za opakowanie panitumumabu (preparat Vectibix®) .....	47
Tabela 20.	Koszty terapii panitumumabem na 1 cykl .....	47
Tabela 21.	Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFOX .....	48
Tabela 22.	Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFOX (I linia leczenia) .....	48
Tabela 23.	Koszty schematów stosowanych w I linii leczenia przypadające na cykl terapii .....	49
Tabela 24.	Czas trwania terapii I linii – dane z badania PRIME (wartości wejściowe modelu).....	49
Tabela 25.	Czas trwania terapii I linii w analizie – wartości poglądowe.....	50
Tabela 26.	Cena za opakowanie bewacyzumab (preparat Avastin®).....	51
Tabela 27.	Koszty terapii bewacyzumabem na 1 cykl.....	51
Tabela 28.	Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFIRI.....	52
Tabela 29.	Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFIRI (II linia leczenia).....	53
Tabela 30.	Koszty schematów stosowanych w II linii leczenia przypadające na cykl terapii .....	53
Tabela 31.	Czas trwania terapii II linii w analizie .....	53
Tabela 32.	Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” .....	54
Tabela 33.	Koszty oznaczeń mutacji RAS.....	54
Tabela 34.	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	55
Tabela 35.	Koszty podania chemioterapii.....	56
Tabela 36.	Porada ambulatoryjna z wiązana z chemioterapią .....	56
Tabela 37.	Odsetek osób wymagających hospitalizacji związanej z wystąpieniem działań niepożądanych na skutek leczenia chemioterapią .....	57
Tabela 38.	Czynniki wzrostu granulocytów – leczenie ambulatoryjne.....	57



Tabela 83.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	110
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE.....	113
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej <sup>a</sup> .....	114
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline .....	116
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEAR .....	116
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeżycia chorych w bazie Medline .....	118
Tabela 89.	Pacjenci z czterema liniami leczenia – najczęściej stosowane schematy .....	118
Tabela 90.	Stosowane kombinacje schematów wśród pacjentów z 3 liniami leczenia.....	119
Tabela 91.	Stosowane kombinacje schematów wśród pacjentów z 2 liniami leczenia.....	120
Tabela 92.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	121
Tabela 93.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	130

## Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX .....	35
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów leczonych schematem FOLFOX .....	36
Wykres 3.	Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX.....	36
Wykres 4.	Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem FOLFOX.....	37
Wykres 5.	Dopasowane krzywe przeżycia dla OS w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania PRIME – PMAB + FOLFOX.....	38
Wykres 6.	Przeżycie wolne od choroby (DFS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii.....	40
Wykres 7.	Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii.....	41



## Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu .....	22
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	115
Rysunek 3.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	117

## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 83.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
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 3.6)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.1, 14.4
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<p style="text-align: center;">█</p> <p>█</p> <p>█</p>	<p style="text-align: center;">█</p>
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>	<p style="text-align: center;">Nie dotyczy</p>
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p style="text-align: center;">Rozdz. 2.10</p>
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: center;">Rozdz. 3.5, 14.1.2</p>
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</li> <li>2. uzasadnienie zakresów zmienności</li> <li>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</li> </ol>	<p style="text-align: center;">Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 6</p>
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</li> <li>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</li> </ol>	<p style="text-align: center;">Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5. Wyniki analizy – rozdz.5, 6</p>
<b>§ 5.11</b>	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: center;">Rozdz. 2.6</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1.1, 14.1.2
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Wszystkie źródła danych zebrano w bibliografii, rozdz. 11



## 14. ANEKS

### 14.1. Strategie wyszukiwania

#### 14.1.1. Analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania panitumumabu z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [42],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [49],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [50],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [51],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [52],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [53],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [54],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [55],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [56].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniach 19 września – 1 października 2013 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 84, Tabela 85).

Kryteria selekcji analiz ekonomicznych obejmowały:

- Typ analizy: analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności,
- Populacja: przerzutowy rak jelita grubego,
- Oceniana interwencja: panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii mCRC.

**Tabela 84.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	Vectibix OR panitumumab	785
#2	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review")	729 652
#3	#1 AND #2	44
<b>Data przeszukania: 19 września 2013</b>		

**Tabela 85.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej<sup>a</sup>**

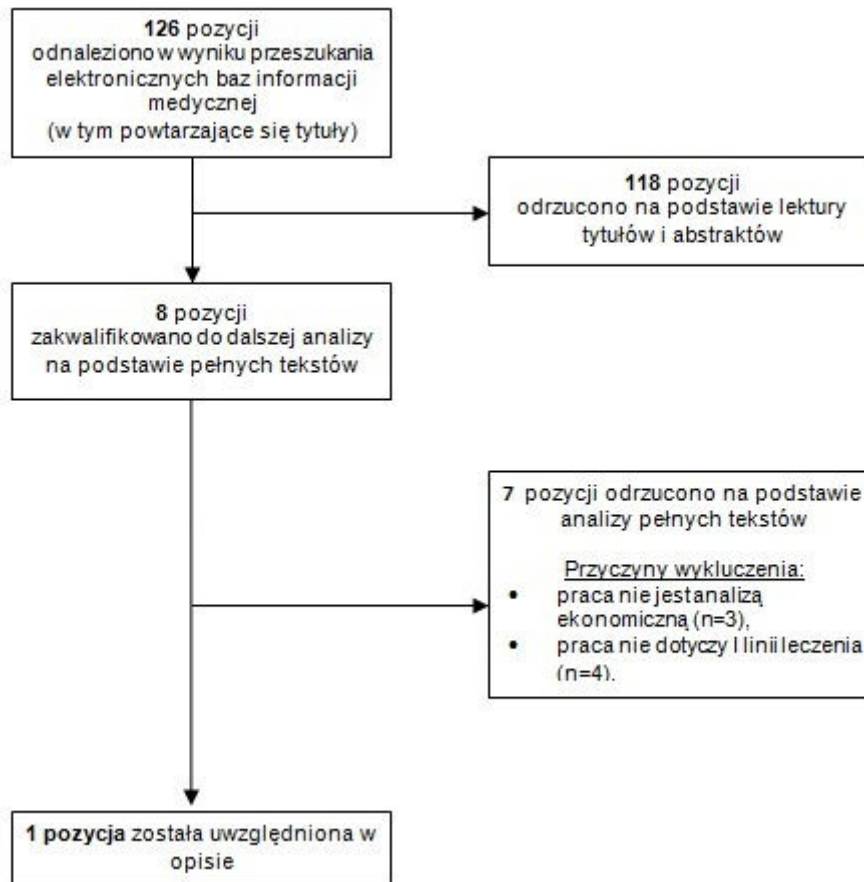
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik <sup>a b</sup>							
		ISPOR	NICE	CADTH	AOTM	PBAC	SMC	CEAR	DARE
1	vectibix	1	3	0	4	8	2	0	7
2	panitumumab	6	4	0	8	13	2	0	24
<b>Data przeszukania</b>		<b>1.10.2013</b>			<b>21.09.2013</b>			<b>23.09.2013</b>	

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych b) sumaryczna liczba wyników, wraz z ewentualnymi powtórzeniami

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 44 publikacje. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiły się łącznie 82 wyniki. W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 126 wyników. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Łącznie przeanalizowano 8 prac w wersji pełnotekstowej. Nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Dokładny sposób selekcji odnalezionych prac przedstawiono na Rysunek 2.

Wśród odnalezionych publikacji znalazł się przegląd systematyczny analiz kosztów-efektywności dla przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego – Lange 2013 [57] (przeszukanie baz danych przeprowadzone we wrześniu 2012). W ramach przeglądu (podobnie jak w przypadku przeszukania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania panitumumabu w I linii terapii raka jelita grubego. Zidentyfikowano natomiast kilka analiz ekonomicznych dla innych leków stosowanych w I linii leczenia mCRC – ich wyniki przedstawiono w 14.4.

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM**



### 14.1.2. Użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w dwóch bazach danych:

- Medline (PubMed) [42],
- CEARRegistry [55].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono dnia 10 października 2013. Strategia zaimplementowana w bazie MEDLINE zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, odnoszące się do terminów „użyteczności” oraz „jakości życia” i zwróciła 17 wyników (Tabela 86). Bazę CEAR przeszukano po słowie klucz określającym jednostkę chorobową, otrzymano w ten sposób 53 rekordy (Tabela 87).

**Tabela 86.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wyniki
#1	Search (((cancer) AND (((rectal) OR colon) OR colorectal) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND (((advanced) OR metastas*) OR metastat*))	48 576
#2	Search ((utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"))	4 160
#3	#1 AND #2	17

**Data przeszukania: 10 października 2013**

**Tabela 87.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEAR**

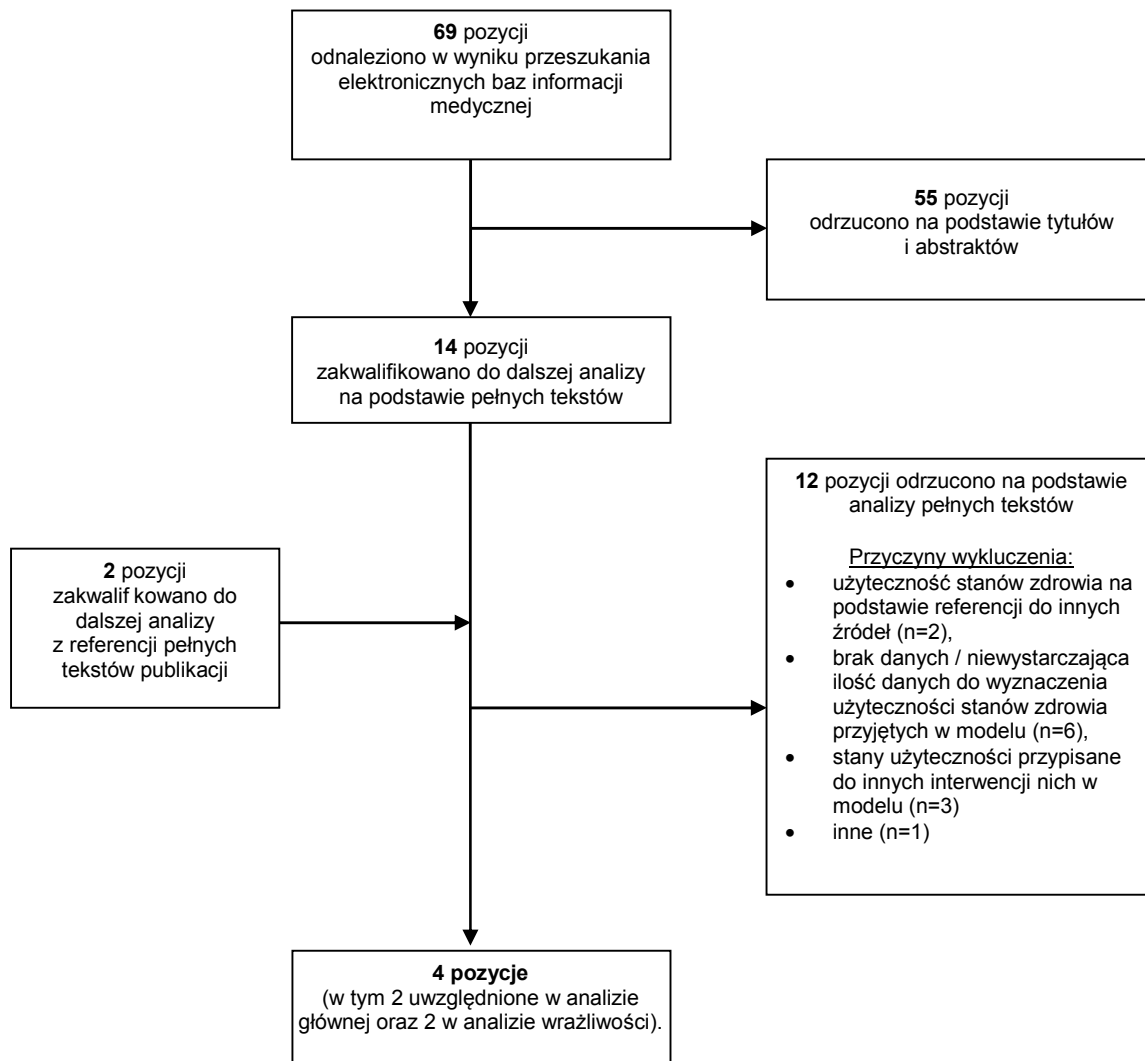
Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wyniki
1	colorectal cancer	53

**Data przeszukania: 10 października 2013**

W wyniku przeszukania obu baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 69 publikacji (jeden tytuł został odnaleziony w obu przeszukaniach). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 18 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 4 badań, na podstawie których poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w modelu przypisano dokładne wartości użyteczności. Na Rysunek 3 przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych prac.

**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM**





























a) szczegółowe dane dotyczące wartości parametrów krzywej przeżycia w modelu w arkuszu *PSA Inputs*; w ramach PSA uwzględniona zmienność poszczególnych parametrów krzywej przeżycia (szczegóły w modelu w arkuszu *PSA Inputs*)

## 14.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 93.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Shiroiwa 2010a</b>	<70 lat, >70 lat; I linia leczenia	bewacyzumab + XELOX vs XELOX			Japonia, pacjent	Grupa poniżej 70 lat: koszt inkrementalny: 48 000¥ (513\$), zyskane LYG: 0,1123, koszt-efektywność: 427 000¥ (4 563\$) Grupa powyżej 70 lat: koszt inkrementalny: 11 000¥ (118\$), zyskane LYG: 0,1123, koszt-efektywność: 98 000¥ (1 047\$)	
<b>Shiroiwa 2007</b>	I linia leczenia	bewacyzumab + IFL vs IFL bewacyzumab + FU/LV vs FU/LV bewacyzumab + FOLFOX vs FOLFOX bewacyzumab + bFOL vs bFOL bewacyzumab + CAPOX vs CAPOX			Japonia, płatnik publiczny	bewacyzumab + IFL vs IFL: koszt inkrementalny: 4 800 000¥ (41 273\$), zyskane LYG: 0,4, koszt-efektywność: 11 900 000¥ (102 322\$) bewacyzumab + FU/LV vs FU/LV: koszt inkrementalny: 2 200 000¥ (18 917\$), zyskane LYG: 0,13, koszt-efektywność: 17 400 000¥ (149 614\$) bewacyzumab + FOLFOX vs FOLFOX: koszt inkrementalny: 3 700 000¥ (31 815\$), zyskane LYG: 0,27, koszt-efektywność: 13 500 000¥ (116 080\$) bewacyzumab + bFOL vs bFOL: koszt inkrementalny: 4 600 000¥ (39 553\$), zyskane LYG: 0,27, koszt-efektywność: 16 900 000¥ (145 315\$) bewacyzumab + CAPOX vs CAPOX: koszt inkrementalny: 7 400 000¥ (63 629\$), zyskane LYG: 0,86, koszt-efektywność: 8 500 000¥ (73 087\$)	
<b>Teppenden 2007</b>	I linia leczenia	bewacyzumab + IFL vs IFL bewacyzumab + 5FU/Leucovorin vs 5FU/Leucovorin			Wielka Brytania, płatnik publiczny (założenie)	bewacyzumab + IFL vs IFL: koszt inkrementalny: 19 361£ (35 202\$), zyskane LYG: 0,41, zyskane QALY: 0,31, koszt-efektywność: 46 853£ (85 188\$), koszt-użyteczność: 62 857£ (114 286\$) bewacyzumab + 5FU/Leucovorin vs 5FU/Leucovorin koszt inkrementalny: 15 615£ (28 391\$), zyskane LYG: 0,19, zyskane QALY: 0,18, koszt-efektywność: 84 396£ (153 448\$), koszt-użyteczność: 88 436£ (160 793\$)	
<b>Lee 2012</b>	I linia leczenia	bewacyzumab + FOLFIRI vs FOLFIRI			Korea Północna, płatnik publiczny	koszt inkrementalny: 36 469\$, zyskane LYG: 1,177, koszt-efektywność: 30 971\$	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Asseburg 2011</b>	I linia leczenia	cetuksymab + FOLFIRI vs bewacyzumab + FOLFOX			Niemcy, płatnik publiczny	koszt inkrementalny: 7 571€ (10 027\$), zyskane LYG: 0,5, koszt-efektywność: 15 020€ (19 893\$)	
<b>Behl 2012</b>	wszystkie linie leczenia	cetuksymab (dziki typ genów KRAS i BRAF) lub BSC (nie dziki typ genów KRAS i BRAF) cetuksymab (dziki typ genu KRAS) lub BSC vs cetuksymab (dziki typ genu KRAS i BRAF) lub BSC (nie dziki typ genów KRAS i BRAF) cetuksymab (bez testowania typu genu) vs cetuksymab (dziki typ genu KRAS) lub BSC			USA, system opieki zdrowotnej (założenie)	cetuksymab (dziki typ genów KRAS i BRAF) lub BSC (nie dziki typ genów KRAS i BRAF): koszt inkrementalny: 22 033\$, zyskane LYG: 0,034, koszt-efektywność: 648 396\$ cetuksymab (dziki typ genu KRAS) lub BSC vs cetuksymab (dziki typ genu KRAS i BRAF) lub BSC (nie dziki typ genów KRAS i BRAF): koszt inkrementalny: 1 023\$, zyskane LYG: 0,0004, koszt-efektywność: 2 814 338\$ cetuksymab (bez testowania typu genu) vs cetuksymab (dziki typ genu KRAS) lub BSC: koszt inkrementalny: 7 493\$, zyskane LYG: 0,0026 koszt-efektywność: 2 932 767\$	
<p>XELOX – we wlewie oksaliplatyna/kapecytabina , IFL - irynotekan/5-fluorouracyl/leuoworyna, FU/LV - 5-fluorouracyl/leuoworyna, bFOL – bolus 5-fluorouracyl/leuoworyna/oksaliplatyna, CAPOX – kapecytabina/oksaliplatyna, BRAF gen BRAF</p>							

