

**Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®)  
w leczeniu przerzutowego  
raka jelita grubego**

**Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT  
nr OT.4351.29.2017.Aza.3**



Warszawa 2017



**Autorzy:**

- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Servier Polska Sp. z o.o.  
ul. Jana Kazimierza 10  
01-248 Warszawa

## **Wprowadzenie**

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11.08.2017 r. nr OT.4351.29.2017.Aza.3 dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

## Uwaga 1

- I. informacje dotyczące udziału w refundacji w Polsce produktów wchodzących w skład chemioterapii paliatywnej, leczenia przeciwbólowego czy leczenia działań niepożądanych, są nieaktualne na dzień złożenia wniosku (tj. na dzień złożenia wniosków były dostępne aktualniejsze niż uwzględnione dane z komunikatów DGL) (§ 2 Rozporządzenia). To samo dotyczy informacji o liczbie zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu, na podstawie której szacowano liczebność populacji docelowej;

W złożonym raporcie HTA uwzględniono informacje z komunikatów DGL obejmujące dane do listopada 2016 roku. Na dzień złożenia wniosków dostępne były dane obejmujące także grudzień 2016<sup>1</sup> i styczeń 2017<sup>2</sup>. W związku z tym przeprowadzono oszacowania średniego kosztu za mg/sztukę/terapię produktami wchodzącymi w skład chemioterapii paliatywnej, leczenia przeciwbólowego oraz leczenia działań niepożądanych z uwzględnieniem danych ze grudnia 2016 i stycznia 2017 (średni koszt obliczono na podstawie danych z 12 miesięcy tzn. z okresu od lutego 2016 do stycznia 2017).

W Tab. 1 i Tab. 2 przedstawiono średni koszt za mg substancji wchodzących w skład chemioterapii paliatywnej, w Tab. 3 - Tab. 10 przedstawiono średni koszt za sztukę/mg substancji wchodzących w skład leczenia przeciwbólowego, a w Tab. 11- Tab. 14 średni koszt terapii działań niepożądanych. Różnica pomiędzy średnim kosztem za sztukę/mg/terapię na podstawie zaktualizowanych danych z komunikatów DGL (luty 2016 - styczeń 2017) a średnim kosztem na podstawie danych przedstawionych w złożonych analizach (styczeń 2016 - listopad 2016) wynosiła od <0,01% do maksymalnie 2,5%. Uznano więc, iż tak niewielka zmiana kosztu za sztukę/mg/terapię produktami wchodzącymi w skład chemioterapii paliatywnej, leczenia przeciwbólowego czy leczenia działań niepożądanych nie wpłynie znacząco na wyniki analiz, w związku z czym nie przeprowadzono aktualizacji danych w analizach.

W Tab. 15 i Tab. 16 przedstawiono liczbę zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017. Liczbę pacjentów leczonych miesięcznie tymi lekami, obliczono na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leków (metodyka opisana została w Analizie wpływu na budżet, rozdział 2.4.1). Zgodnie z przedstawionymi danymi średnia liczba pacjentów leczonych miesięcznie cetuksymabem i panitumumabem wynosiła odpowiednio [REDACTED] a więc była bardzo zbliżona do liczby pacjentów obliczonej na podstawie danych obejmujących okres od grudnia 2015 do listopada 2016 przedstawionej w złożonej analizie wpływu na budżet (odpowiednio [REDACTED] pacjentów). Taka zmiana (<1%) liczebności populacji pacjentów leczonych cetuksymabem i panitumumabem nie wpłynie w znaczący sposób na wynik analizy, w związku z czym nie przeprowadzono aktualizacji danych.

**Tab. 1 Koszt za mg kapecytabiny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji o d lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w wspólnej [zł]
Capecitabine Accord, tabl powl, 150 mg	5055565707531	79,27	0	11,6%	0,008808	0,008808
Capecitabine Accord, tabl powl, 500 mg	5055565707548	528,44	0	37,2%	0,008807	0,008807
Capecitabine Accord, tabl powl, 300 mg	5055565709153	158,53	0	0,9%	0,008807	0,008807
Capecitabine Actavis, tabl powl, 150 mg	5909991003456	79,27	0	0,1%	0,008808	0,008808
Capecitabine Actavis, tabl powl, 500 mg	5909991003463	528,44	0	0,1%	0,008807	0,008807
Capecitabine Glenmark, tabl powl, 500 mg	5909991004699	528,44	0	5,6%	0,008807	0,008807
Capecitabine Glenmark, tabl powl, 150 mg	5909991004736	79,27	0	1,9%	0,008808	0,008808
Ecansya, tabl powl, 150 mg	5909991011079	79,27	0	0,8%	0,008808	0,008808
Ecansya, tabl powl, 300 mg	5909991011147	158,53	0	0,0%	0,008807	0,008807
Ecansya, tabl powl, 500 mg	5909991011239	528,44	0	3,9%	0,008807	0,008807
Symlođa, tabl powl, 150 mg	5909991000448	79,27	0	0,8%	0,008808	0,008808
Vopecidex, tabl powl, 150 mg	5909991034047	62,32	0	1,5%	0,006924	0,006924
Vopecidex, tabl powl, 500 mg	5909991034139	340,15	0	4,1%	0,005669	0,005669
Xeloda, tabl powl, 150 mg	5909990893416	79,27	0	6,4%	0,008808	0,008808
Xeloda, tabl powl, 500 mg	5909990893515	528,44	0	25,0%	0,008807	0,008807
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]					0,008652	0,008652

Tab. 2 Koszt za mg mitomycyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w wspólnej [zł]
Mitomycin Accord, 10 mg	5909991273996	38,56	0	0,1%	3,856000	3,856000
Mitomycin Accord, 20 mg	5909991274016	77,11	0	0,0%	3,855500	3,855500
Mitomycin C Kyowa, 10 mg	5909990098118	38,56	0	37,4%	3,856000	3,856000
Mitomycin C Kyowa, 20 mg	5909990098217	77,11	0	62,5%	3,855500	3,855500
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]					3,855687	3,855687

Tab. 3 Oszacowanie kosztu za sztukę systemu transdermalnego preparatu Fentanyl Actavis® w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba szt. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za szt. z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za szt. z perspektywy w wspólnej [zł]
Fentanyl 25 µg/h							
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 25 µg/h	5909990000036	5*	37,6	6,23	67,3%	6,274000	7,520000
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 25 µg/h	5909991204822	10*	69,64	3,69	32,7%	6,595000	6,964000
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]						6,378976	7,338172
Fentanyl 50 µg/h							
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 50 µg/h	5909990000050	5**	68,04	3,2	74,4%	12,968000	13,608000

Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 50 µg/h	5909991204839	10**	129,97	3,2	25,6%	12,677000	12,997000
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]</b>						<b>12,893491</b>	<b>13,451557</b>
<b>Fentanyl 100 µg/h</b>							
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 100 µg/h	5909990000098	5**	128,37	3,2	75,9%	25,034000	25,674000
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny; Fentanyl Actavis, system transdermalny, 100 µg/h	5909991204853	10**	247,46	6,4	24,1%	24,106000	24,746000
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]</b>						<b>24,810571</b>	<b>25,450571</b>

\* Każda sztuka zawiera 4,125 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 25 µg/h wystarcza na 6,875 dnia; \*\* Każda sztuka zawiera 8,25 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 50 µg/h wystarcza na 6,875 dnia; \*\*\* Każda sztuka zawiera 16,5 mg fentanylu, co przy uwalnianiu 100 µg/h wystarcza na 6,875 dnia;

**Tab. 4 Oszacowanie kosztu za µg preparatu Effentora® na podstawie ogłoszenia MZ i danych o refundacji o d lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za µg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za µg z perspektywy w wspólnej [zł]
Effentora, tabl. podliczkowe, 100 µg	5909990643011	28	586,63	3,2	24,7%	0,208368	0,209511
Effentora, tabl. podliczkowe, 200 µg	5909990643035	28	586,63	3,2	39,8%	0,104184	0,104755
Effentora, tabl. podliczkowe, 400 µg	5909990643059	28	586,63	3,2	35,5%	0,052092	0,052378
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za µg [zł]</b>						<b>0,111379</b>	<b>0,111990</b>



Tab. 5 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Oxydolor® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spólnej [zł]
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	6,6%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	6,6%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	14,1%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	14,1%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	13,7%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	13,7%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	9,3%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	9,3%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	6,2%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	6,2%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,1%	0,085175	0,101958
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,1%	0,085175	0,101958
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						<b>0,083751</b>	<b>0,095682</b>

**Tab. 6 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej oxykodon (w tym preparat Oxydolor®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990940233	100	42,68	3,2	0,2%	0,078960	0,085360
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990940233	100	42,68	3,2	0,2%	0,078960	0,085360
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990940769	100	80,7	3,2	0,6%	0,077500	0,080700
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990940769	100	80,7	3,2	0,6%	0,077500	0,080700
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990941247	100	141,4	3,2	0,5%	0,069100	0,070700
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990941247	100	141,4	3,2	0,5%	0,069100	0,070700
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990941407	100	270,3	5,69	0,3%	0,066153	0,067575
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu,	5909990941407	100	270,3	5,69	0,3%	0,066153	0,067575

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego - UZUPEŁNIENIE

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spółnej [zł]
40 mg							
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990941568	100	528,09	11,38	0,1%	0,064589	0,066011
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990941568	100	528,09	11,38	0,1%	0,064589	0,066011
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991250850	60	50,31	3,2	0,0%	0,078517	0,083850
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991250850	60	50,31	3,2	0,0%	0,078517	0,083850
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991250874	60	86,97	3,2	0,0%	0,069808	0,072475
Accordeon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991250874	60	86,97	3,2	0,0%	0,069808	0,072475
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	60	36,76	13,61	5,1%	0,077167	0,122533
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990643905	60	36,76	13,61	5,1%	0,077167	0,122533
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	60	63,92	14,41	9,7%	0,082517	0,106533
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990643943	60	63,92	14,41	9,7%	0,082517	0,106533
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990644001	60	117,82	15,61	7,8%	0,085175	0,098183
OxyContin, tabl o przedłużonym uwalnianiu,	5909990644001	60	117,82	15,61	7,8%	0,085175	0,098183

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spółnej [zł]
20 mg							
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	60	227,05	19,63	4,6%	0,086425	0,094604
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990644025	60	227,05	19,63	4,6%	0,086425	0,094604
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	60	436,39	21,57	2,4%	0,086421	0,090915
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990644049	60	436,39	21,57	2,4%	0,086421	0,090915
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	1,8%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909990839469	60	31,76	8,61	1,8%	0,077167	0,105867
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	3,9%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990839643	60	59,39	9,88	3,9%	0,082517	0,098983
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	3,8%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909990839780	60	113,28	11,07	3,8%	0,085175	0,094400
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	2,6%	0,086425	0,090446

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego - UZUPEŁNIENIE

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spółnej [zł]
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909990840038	60	217,07	9,65	2,6%	0,086425	0,090446
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	1,7%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909990840182	60	421,65	6,83	1,7%	0,086421	0,087844
Oxydolor, tabl o przed. uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl o przed. uwalnianiu, 40 mg	5909991229016	60	235,22	27,8	0,0%	0,086425	0,098008
Oxydolor, tabl o przed. uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,0%	0,085175	0,101958
Oxydolor, tabl o przed. uwalnianiu, 20 mg	5909991229160	60	122,35	20,14	0,0%	0,085175	0,101958
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909991184742	60	32,32	9,17	1,1%	0,077167	0,107733
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	5909991184742	60	32,32	9,17	1,1%	0,077167	0,107733
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991184827	60	58,69	9,18	1,5%	0,082517	0,097817
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909991184827	60	58,69	9,18	1,5%	0,082517	0,097817
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991184865	60	113,4	11,19	1,2%	0,085175	0,094500
Reltebon, tabl o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	5909991184865	60	113,4	11,19	1,2%	0,085175	0,094500

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spółnej [zł]
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991184902	60	216,84	9,42	0,8%	0,086425	0,090350
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	5909991184902	60	216,84	9,42	0,8%	0,086425	0,090350
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909991184940	60	421,65	6,83	0,4%	0,086421	0,087844
Reltebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	5909991184940	60	421,65	6,83	0,4%	0,086421	0,087844
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						0,082980	0,100054

Tab. 7 Oszacowanie kosztu z a mg leku Targin® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w spółnej [zł]
<b>Targin, 20+10 mg</b>							
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	5909990741465	30	172,58	0	98,0%	0,191756	0,191756
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20+10 mg	5909990741472	60	332,75	0	2,0%	0,184861	0,184861
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						0,191615	0,191615
<b>Targin, 5+2,5 mg</b>							
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	5909990741861	30	47,42	2,21	95,6%	0,200933	0,210756
Targin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5+2,5 mg	5909990741878	60	90,42	0	4,4%	0,200933	0,200933

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wstępnej [zł]
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						0,200933	0,210326

Tab. 8 Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej buprenorfiny w zależności od szybkości uwalniania leku na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba szt. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wstępnej [zł]
<b>Buprenorphinum, 35 µg/h</b>							
Melodyn 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990938056	5*	57,3	8,9	13,3%	9,680000	11,460000
Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5909990966127	5*	61,9	13,5	86,7%	9,680000	12,380000
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]</b>						9,680000	12,258036
<b>Buprenorphinum, 70 µg/h</b>							
Melodyn 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990938131	5**	109,78	12,98	21,9%	19,360000	21,956000
Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5909990966325	5**	122,03	25,23	78,1%	19,360000	24,406000
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za szt. systemu transdermalnego [zł]</b>						19,360000	23,868410

\* Każda sztuka zawiera 20 mg buprenorfiny, co przy uwalnianiu 35 µg/h wystarcza na 20,81 dnia; \*\* Każda sztuka zawiera 40 mg buprenorfiny, co przy uwalnianiu 70 µg/h wystarcza na 20,81 dnia;

Tab. 9 Oszacowanie kosztu za mg preparatu Sevredol® na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wstępnej [zł]
-------	-----	---------------------------	----------------------	---	---------------------	------------------------------------	---

Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	60	71,24	0	100%	0,059367	0,059367
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						<b>0,059367</b>	<b>0,059367</b>

**Tab. 10** Oszacowanie kosztu za mg substancji czynnej morfiny (w tym preparatu Sevredol®) na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy wspólnej [zł]
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990724819	20	31,76	0,42	5,3%	0,028500	0,030600
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990724918	20	6,12	0	5,1%	0,028517	0,028517
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990725014	20	17,11	0	2,5%	0,025333	0,025333
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990725113	20	30,4	0	1,2%	0,026340	0,026340
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990404919	10	52,68	4,57	10,6%	0,108800	0,154500
Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990405015	10	15,45	0	35,7%	0,108850	0,108850
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	5909990476237	60	21,77	3,81	3,5%	0,028517	0,034867
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	5909990476336	60	20,92	0	4,0%	0,028361	0,028361
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	5909990476435	60	51,05	0	2,2%	0,027111	0,027111



Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego - UZUPEŁNIENIE

Nazwa	EAN	Liczba tabl. w opakowaniu	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji	Koszt za mg z perspektywy NFZ [zł]	Koszt za mg z perspektywy w wspólnej [zł]
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	5909990476534	60	97,6	0	1,6%	0,026715	0,026715
MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	5909990476633	60	160,29	0	1,2%	0,025822	0,025822
Sevredol, tabl. powł., 20 mg	5909990336425	60	309,86	0	25,1%	0,059367	0,059367
Vendalretard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	5909990743827	30	71,24	0,46	0,7%	0,028533	0,030067
Vendalretard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	5909990743926	30	9,02	0	0,6%	0,026789	0,026789
Vendalretard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	5909990744022	30	24,11	0	0,4%	0,022283	0,022283
Vendalretard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	5909990744121	30	40,11	0	0,2%	0,022570	0,022570
Vendalretard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	5909990744220	30	67,71	0	0,1%	0,018378	0,018378
<b>Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg [zł]</b>						<b>0,073168</b>	<b>0,078352</b>

Tab. 11 Koszt terapii G-CSF na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji	Koszt terapii* z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii* z perspektywy w wspólnej [zł]
Katalog substancji wspomagających chemioterapię: Obwieszczenie MZ, grupa limitowa 1045.0						
Accofil	5055565713846	105,09	0	0,30%	744,65	744,65
Accofil	5055565713853	168,15	0	0,59%	744,68	744,68
Accofil	5055565713860	525,47	0	0,10%	744,68	744,68

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w re-fundacji	Koszt terapii* z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii* z perspektywy w wspólnej [zł]
Accofil	5055565713877	840,75	0	0,07%	744,68	744,68
Accofil	5055565726068	691,74	0	0,00%	700,22	700,22
Accofil	5055565726075	1088,64	0	0,00%	688,74	688,74
Grastofil	5909991102500	92,33	0	0,00%	654,23	654,23
Grastofil	5909991102531	420,48	0	0,00%	595,89	595,89
Grastofil	5909991102548	147,74	0	0,00%	654,29	654,29
Grastofil	5909991102555	680,4	0	0,00%	602,65	602,65
Neupogen	5909990312214	525,47	0	0,27%	744,68	744,68
Neupogen	5909990830510	105,09	0	1,83%	744,65	744,65
Neupogen	5909990830619	168,15	0	2,07%	744,68	744,68
Nivestim	5909990904747	195,05	0	0,02%	691,05	691,05
Nivestim	5909990904778	403,99	0	0,71%	572,52	572,52
Nivestim	5909990904808	646,38	0	0,66%	572,52	572,52
Tevagrastim	5909990739387	97,19	0	3,86%	688,67	688,67
Tevagrastim	5909990739394	391,23	0	0,00%	554,44	554,44
Tevagrastim	5909990739400	794,93	0	0,00%	563,27	563,27
Tevagrastim	5909990739448	160,93	0	6,69%	712,70	712,70
Tevagrastim	5909990739455	632,77	0	0,01%	560,46	560,46
Tevagrastim	5909990739462	1279,15	0	0,00%	566,49	566,49
Zarzio	5909990687763	101,86	0	5,97%	721,76	721,76
Zarzio	5909990687800	168,15	0	12,91%	744,68	744,68
Lonquex	5909991072469	2452,19	0	0,87%	2452,19	2452,19
Neulasta	5909990007523	2452,19	0	5,69%	2452,19	2452,19

Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego - UZUPEŁNIENIE

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w re-fundacji	Koszt terapii* z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii* z perspektywy w wspólnej [zł]
Leki dostępne w aptece: Obwieszczenie MZ, grupa limitowa 133.0						
Accofil	5055565713846	81,15	12,13	0,55%	575,02	660,97
Accofil	5055565713853	131,76	12,41	1,64%	583,52	638,48
Accofil	5055565713860	418,57	7,89	3,44%	593,18	604,36
Accofil	5055565713877	671,63	3,22	4,79%	594,88	597,73
Accofil	5055565726068	587,28	4,78	0,20%	594,48	599,32
Accofil	5055565726075	936,58	3,2	1,68%	592,54	594,56
Grastofil	5909991102500	81,15	23,67	0,36%	575,02	742,74
Grastofil	5909991102531	418,57	24,39	0,61%	593,18	627,75
Grastofil	5909991102548	131,76	30,87	1,03%	583,52	720,23
Grastofil	5909991102555	671,63	37,24	1,86%	594,88	627,87
Nivestim	5909990904747	165,51	46,03	0,22%	586,39	749,47
Nivestim	5909990904778	418,57	7,89	5,05%	593,18	604,36
Nivestim	5909990904808	671,63	3,22	12,82%	594,88	597,73
Tevagrastim	5909990739387	81,15	28,53	1,37%	575,02	777,17
Tevagrastim	5909990739394	410,51	3,2	1,47%	581,76	586,30
Tevagrastim	5909990739400	824,19	3,2	0,17%	584,01	586,27
Tevagrastim	5909990739448	131,76	44,06	1,61%	583,52	778,64
Tevagrastim	5909990739455	658,04	3,2	4,19%	582,85	585,68
Tevagrastim	5909990739462	1320,39	3,2	0,57%	584,75	586,17
Zarzio	5909990687763	81,15	33,19	0,77%	575,02	810,19
Zarzio	5909990687787	418,57	3,2	3,61%	593,18	597,72
Zarzio	5909990687800	131,76	51,28	1,55%	583,52	810,62
Zarzio	5909990687848	671,63	3,22	7,83%	594,88	597,73

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji	Koszt terapii* z perspektywy NFZ [zł]	Koszt terapii* z perspektywy w wspólnej [zł]
<b>Średni ważony udział w refundacji koszt terapii</b>					<b>760,45</b>	<b>778,23</b>

\* Założono następujące dawkowanie w ramach terapii: ok. 5,5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg) lub jedno podanie pegfilgrastymu lub lipie gfilgrastymu;

**Tab. 12 Koszt jednego podania darbopoeptyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji	Koszt podania z perspektywy NFZ [zł] †	Koszt podania z perspektywy w wspólnej [zł] †
Aranesp	5909990340330	3572,1	0	61,7%	3572,1	3572,1
Aranesp	5909990739035	3572,1	0	38,3%	3572,1	3572,1
<b>Średni ważony udział w refundacji koszt podania</b>					<b>3572,1</b>	<b>3572,1</b>

† 1 podanie to zgodnie z ChPL<sup>3</sup> 500 µg podawane raz na 3 tygodnie;

**Tab. 13 Koszt terapii octanem megestrolu na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji	Koszt terapii dla NFZ [zł] †	Koszt terapii z perspektywy w wspólnej [zł] †
Cachexan	5909990614608	132,12	6,4	10,2%	247,73	259,73
Megace	5909990437627	136,65	6,4	10,0%	256,22	268,22
Megalia	5909991054519	136,65	6,4	70,7%	256,22	268,22
Megastril	5909990895977	132,11	6,4	9,1%	247,71	259,71
<b>Średni ważony udział w refundacji koszt terapii</b>					<b>254,58 zł</b>	<b>266,58 zł</b>

† terapia to 600 mg raz na dobę stosowane przez miesiąc;

**Tab. 14 Koszt terapii loperamidem na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od lutego 2016 do stycznia 2017**

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji	Koszt terapii dla NFZ [zł] †	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł] †
Loperamid WZF	5909990038220	3,78	3,78	100,00%	3,78 zł	7,56 zł

† terapia wiążąca się z zakupem 1 opak. leku;

**Tab. 15 Liczba zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017 (na podstawie sprawozdań NFZ).**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	lut-16	mar-16	kwi-16	maj-16	cze-16	lip-16	sie-16	wrz-16	paź-16	lis-16	gru-16	sty-17
Cetuximab	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol po 20 ml	5909990035922	942,7	1190,8	1118,2	1062,8	1366,2	1058,1	1038,6	1349,0	1374,5	1043,1	1127,4	834,4
Cetuximab	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol po 100 ml	5909990035946	148,0	188,9	126,2	199,8	347,3	207,0	263,6	207,0	312,9	205,2	244,6	160,4
Panitumumab	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol po 5 ml	5909990646531	664,4	719,0	367,3	793,7	1107,8	581,1	581,5	821,5	639,1	783,0	709,8	552,9
Panitumumab	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol po 20 ml	5909990646555	256,4	283,9	258,9	260,4	404,1	303,5	298,9	442,1	398,2	411,8	437,9	376,4

**Tab. 16 Liczba pacjentów leczonych miesięcznie cetuksymabem i panitumumabem na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leków.**

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## Uwaga 2

II. w ramach analizy klinicznej:

1. przeprowadzony przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Powtórzenie i weryfikacja wyszukiwania są niemożliwe ze względu na błędy logiczne w strategii (dla strategii wyszukiwania w bazie Cochrane na str. 111 analizy klinicznej podano w wierszu 8, że szukano rekordów dla "#5 OR #6 OR #9", podczas gdy wiersz 9 nie istnieje i należało uwzględnić wiersz 7);

Błąd w strategii wyszukiwania powstał na etapie uzupełniania tabeli w dokumencie finalnej analizy klinicznej, natomiast samo wyszukiwanie zostało przeprowadzone poprawnie. Poniżej skorygowana strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności triflurydyny/typiracylu w bazie Cochrane na dzień 01.03.2017.

1.	MeSH descriptor: [Trifluridine] explode all trees	39
2.	trifluridine	91
3.	tipiracil	40
4.	#1 OR #2	91
5.	#3 AND #4	40
6.	lonsurf	5
7.	TAS-102	41
8.	#5 OR #6 OR #7	46

### Uwaga 3

- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Podano, że w badaniu Yoshino 2012 analizowano czas trwania odpowiedzi na leczenie, a następnie nie podano wyników w tym zakresie;

W badaniu Yoshino 2012 nie stwierdzono występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) u żadnego z pacjentów w badaniu. Częściową odpowiedź (PR) na leczenie stwierdzono tylko u jednego pacjenta z grupy triflurydyny/typiracylu, natomiast żaden z pacjentów z gr. placebo nie osiągnął częściowej odpowiedzi na leczenie (Analiza kliniczna, rozdział 4.2.6.3, Tab. 14). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił więcej niż 225 dni (Tab. 17).<sup>4</sup>

**Tab. 17 Całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z grupy triflurydyny/typiracylu oraz placebo w badaniu Yoshino 2012**

Punkt końcowy	Triflurydyna/typiracyl		Placebo	
	n/N (%)	Czas trwania odpowiedzi	n/N (%)	Czas trwania odpowiedzi
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/112 (0%)	-	0/57 (0%)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	1/112 (<1%)	>225 dni	0/57 (0%)	-



## Uwaga 4

III. w ramach analizy ekonomicznej:

1. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizach pominięto istotne parametry mogące mieć wpływ na wyniki analizy – m. in. nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych. Testowanie horyzontu czasowego w analizie wnioskodawcy (10 lat w analizie podstawowej, 8 i 15 lat w analizie wrażliwości) jest iluzoryczne, gdyż po 8,2 roku w modelu pozostaje mniej niż 1% żyjących pacjentów (w ramieniu interwencji). Wyniki wszystkich przetestowanych wariantów są więc w oczywisty sposób bardzo zbliżone i nie sposób uznać, że horyzont czasowy został przetestowany (uwidacznianie różnic generowanych przez mniej niż 1% pacjentów i kontynuowanie modelowania nie ma sensu). W szczególności, biorąc pod uwagę odsetki przeżyć pacjentów w rozważanym wskazaniu, zasadne wydaje się jedynie badanie krótszego horyzontu czasowego - właściwie horyzont krótszy niż przyjęty w analizie podstawowej można już uznać za dożywni. Nie testowano również założeń odnośnie skuteczności terapii (dane z poszczególnych badań zamiast *pooled data*), odsetków pacjentów zmniejszających dawkę leku po kolejnych cyklach i licznych założeń odnośnie kosztów/ważycia zasobów, opartych o opinie ekspertów lub założenia własne, w tym przede wszystkim z zakresu stosowania chemioterapii paliatywnej i świadczeń z nią związanych tylko u chorych leczonych wyłącznie BSC. Nie oszacowano też wpływu na wyniki uwzględnienia cen rzeczywistych (wyliczonych na podstawie komunikatów DGL, z których zaczerpnięto jedynie udziały w refundacji a nie ceny rzeczywiste). Jak wskazuje model ekonomiczny, na potrzeby rynku zagranicznego, przeanalizowano o wiele więcej scenariuszy analizy wrażliwości;

W odpowiedzi na powyższy komentarz przeprowadzono poszerzoną analizę wrażliwości z uwzględnieniem następujących scenariuszy:

- redukcja dawki triflurydyny/typiracylu w kolejnych cyklach na podstawie danych z badania RE COURSE (Tab. 18),
- redukcja dawki triflurydyny/typiracylu w kolejnych cyklach na podstawie danych z badania Yoshino 2012 (Tab. 18),
- horyzont analizy równy 1 rok,
- koszty BSC równe 0 zł,
- skuteczność na podstawie danych z badania RE COURSE,
- skuteczność na podstawie danych z badania Yoshino 2012.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwzględnieniem cen rzeczywistych leków (wyliczonych na podstawie komunikatu DGL), gdyż średnie koszty za mg/sztukę/terapię obliczone na podstawie komunikatów DGL były bardzo zbliżone do

średnich kosztów przedstawionych w analizie podstawowej na podstawie danych z Obwieszczenia MZ (Tab. 19).

**Tab. 18 Zmniejszenie dawki triflurydyny/typiracylu w kolejnych cyklach na podstawie danych z badania RECOURSE i Yoshino 2012.**

Parametr	Odstetek na podstawie badania RECOURSE	Odstetek na podstawie badania Yoshino 2012
Zmniejszenie dawki po 1. cyklu		
Zmniejszenie dawki po 2. cyklu		
Zmniejszenie dawki po 3. cyklu		

**Tab. 19 Porównanie średniego kosztu z a mg/sztukę/terapię leków wchodzących w skład paliatywnej chemioterapii, leczenia przeciwbólowego i leczenia działań niepożądanych na podstawie danych z Obwieszczenia MZ oraz danych z DGL za styczeń 2017.**

Nazwa	Średni koszt za mg/sztukę/terapię z p. NFZ (Obwieszczenia MZ)	Średni koszt za mg/sztukę/terapię (Dane z DGL z a styczeń 2017)	Różnica
<b>Paliatywna chemioterapia</b>			
Kapecytabina	0,0087	0,0083	3,5%
Mitomycyna	3,8557	3,8873	-0,8%
<b>Leczenie przeciwbólowe</b>			
Fentanyl 25 µg/h	6,3525	6,5759	-3,5%
Fentanyl 50 µg/h	12,8968	12,8774	0,2%
Fentanyl 100 µg/h	24,8219	24,7892	0,1%
Fentanyl, tabl. (Effentora)	0,1131	0,1033	8,6%
Oksykodon	0,0831	0,0825	0,8%
Targin 20+10 mg	0,1917	0,1908	0,5%
Targin 5+2,5 mg	0,2009	0,2009	0,0%
Buprenorfina, 35 µg/h	9,6800	9,2860	4,1%
Buprenorfina, 70 µg/h	19,3600	19,0373	1,7%
Morfina	0,0729	0,0719	1,3%
<b>Działania niepożądane</b>			
GCS-F	742,2456	638,5857	14,0%
Darbopoetyna	3572,1000	3556,4582	0,4%
Octan megestrolu	254,5683	255,0478	-0,2%
Loperamid	3,7800	3,8938	-3,0%

Zmiany parametrów i założeń modelu dotyczące redukcji dawki w kolejnych cyklach oraz kosztów BSC nie zmieniają w znaczący sposób wyników analizy.

Szczególnego komentarza wymaga wpływ na wyniki analizy horyzontu czasowego. Zgodnie z treścią pisma Prezesa Agencji przetestowano dodatkowy wariant horyzontu

czasowego równy 1 rok, który był zgodny z czasem obserwacji w rejestracyjnym badaniu klinicznym. Dla horyzontu wynoszącego 1 rok odnotowano zmianę względem scenariusza podstawowego na poziomie ok. 91% (Tab. 20). Należy zwrócić jednak uwagę, iż w modelu po roku w obserwacji pozostaje 28% pacjentów z ramienia triflurydyny/typiracylu i 16% pacjentów z ramienia BSC. Zgodnie z brzmieniem obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia<sup>5</sup>, a także Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT 2016<sup>6</sup> w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różnicujące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W szczególności, w przypadku analizowanej technologii lekowej po 12 miesiącach obserwacji w ramieniu leczonym aktywnie przeżywa o prawie 50% więcej chorych niż w grupie kontrolnej, zatem prowadzenie analizy farmakoekonomicznej w horyzoncie zgodnym z czasem obserwacji w badaniach, jest obciążone w kierunku niekorzystnym dla ocenianej interwencji. W związku z tym tak krótki horyzont czasowy nie spełnia definicji właściwego horyzontu i w świetle przytoczonych wytycznych i rozporządzenia, jako taki nie może być podstawą do wnioskowania o efektywności kosztowej leku.

Wpływ na wyniki analizy miało także przyjęcie danych dotyczących skuteczności na podstawie badania RECOURSE i Yoshino 2012. Badanie Yoshino 2012, którego dane dot. skuteczności miały większy wpływ na wyniki (ok. -21% względem scenariusza podstawowego, Tab. 20) zostało przeprowadzone jedynie w populacji azjatyckiej, która nie odzwierciedla dobrze populacji pacjentów w Polsce. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT 2016 dane uwzględnione w analizie ekonomicznej dotyczące wyników zdrowotnych powinny zostać uzyskane w oparciu o najlepsze dostępne źródła, w związku z czym najodpowiedniejszym podejściem jest metaanaliza dostępnych danych z badań RECOURSE i Yoshino 2012, zgodnie z wynikami przeprowadzonej Analizy Klinicznej<sup>7</sup>, której wyniki uwzględniono w analizie podstawowej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tab. 20 Zmiana wartości ICUR względem scenariusza podstawowego dla scenariuszy analizy wrażliwości**

Scenariusz	Zmiana względem scenariusza podstawowego			
	Scenariusz bez RSS		Scenariusz z RSS	
	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECOURSE	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012	-0,20%	-0,20%	-0,20%	-0,20%
Horyzont 1 rok	91,33%	91,31%	91,25%	91,23%
Koszty BSC równe 0 zł	-2,37%	-2,39%	-2,39%	-2,41%
Skuteczność - RECOURSE	5,84%	5,83%	5,83%	5,83%
Skuteczność - Yoshino 2012	-20,85%	-20,83%	-20,84%	-20,82%

**Tab. 21 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa NFZ.**

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
<b>Scenariusz podstawowy</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Horyzont 1 rok</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Koszty BSC równe 0 zł</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Skuteczność - RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■
<b>Skuteczność - Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]			■
ICER [zł/LYG]			■

Tab. 22 Wyniki analizy wrażliwości z RSS: perspektywa wspólna

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
<b>Scenariusz podstawowy</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Horyzont 1 rok</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Koszty BSC równe 0 zł</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			

**Tab. 23 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa NFZ.**

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
<b>Scenariusz podstawowy</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Horyzont 1 rok</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Koszty BSC równe 0 zł</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			

Tab. 24 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS: perspektywa w spólna.

Kategoria	Triflurydyna/typiracyl	BSC	Wyniki inkrementalne
<b>Scenariusz podstawowy</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Horyzont 1 rok</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Koszty BSC równe 0 zł</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - RECURSE</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			
<b>Skuteczność - Yoshino 2012</b>			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LYG]			

**Tab. 25 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg wg ględem ICUR.**

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
<b>Scenariusz podstawowy</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Horyzont 1 rok</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Koszty BSC równe 0 zł</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Skuteczność - RECURSE</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
<b>Skuteczność - Yoshino 2012</b>					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

**Tab. 26 Ceny progowe zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. NFZ, próg wg ględem ICER.**

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
------------	------------------------	------------	-------------------	--------------------------	-----------------------



Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz podstawowy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 1 rok					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Koszty BSC równe 0 zł					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 27 Ceny progo we zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. w. spólna, próg w zględem ICUR.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz podstawowy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 1 rok					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Koszty BSC równe 0 zł					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

Tab. 28 Ceny progo we zbytu netto za opakowania preparatu Lonsurf® w ramach analizy wrażliwości - p. w spólna, próg względem ICER.

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz podstawowy					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				

Opakowanie	Liczba mg w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Redukcja dawki w kolejnych cyklach na podstawie badania Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Horyzont 1 rok					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Koszty BSC równe 0 zł					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - RECURSE					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				
Skuteczność - Yoshino 2012					
Lonsurf® 15 mg x 20 tabl.	300				
Lonsurf® 15 mg x 60 tabl.	900				
Lonsurf® 20 mg x 20 tabl.	400				
Lonsurf® 20 mg x 60 tabl.	1200				

## Uwaga 5 i 6

1. analiza zawiera oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. **a Rozporządzenia**), tożsamej z populacją docelową wskazaną we wniosku, jednak wydaje się, że przedstawione oszacowanie nie wyczerpuje całości populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania terapii ocenianej. Oszacowanie oparto o opinię eksperta i przede wszystkim liczbę zrefundowanych opakowań cetuksymabu i panitumumabu, mimo że do wnioskowanego programu lekowego mają się kwalifikować pacjenci z udokumentowaną nieskutecznością wcześniejszej chemioterapii opartej na flucopirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub przy **braku możliwości zastosowania wymienionych metod**. Porównanie kryteriów kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego i obowiązującego programu B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” wskazuje na różnice w zakresie kwalifikującej się populacji, np. w zakresie obecności przerzutów w mózgu. Niejasne również jest dlaczego uwzględniano jedynie pacjentów leczonych **cetuksymabem** lub **panitumumabem**, czyli lekami z grupy anti-EGFR;
2. brak jest wariantu, w którym oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano by na podstawie oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet powinna jako główny przedstawiać wariant, w którym wydatki ponoszone przez płatnika szacowane są na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów. W szacowaniach wnioskodawcy oparto się o liczbę zrefundowanych opakowań leków.

W obliczeniach dotyczących liczebności populacji docelowej bazowano na schemacie zaproponowanym przez ekspertów, który związany był z zapisami programu lekowego B.4 (przed zmianą treści programu z lipca 2017) i opierał się na liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym w liniach leczenia poprzedzających potencjalną terapię triflurydyną/typiracylem. Szczegółowy opis metodyki obliczeń przedstawiono w Analizie wpływu na budżet<sup>B</sup> w rozdziale 2.4.1. Należy podkreślić że obliczenia bazujące na danych NFZ dotyczących zużycia leków stosowanych w 3. linii leczenia (tj. cetuksymabu i panitumumabu), pozwalają na oszacowanie populacji docelowej w oparciu o zaproponowany przez ekspertów klarowny model przepływu chorych w analizowanym wskazaniu oraz dobrej jakości, publicznie dostępne dane NFZ. W szczególności, w modelu obliczeń nie uwzględniano zużycia bewacyzumabu ze względu na fakt że zastosowany algorytm nie referuje do zużycia tego leku, a dodatkowo bewacyzumab stosowany jest również w innych wskazaniach/sytuacjach klinicznych, co powoduje że szacowanie po-

populacji docelowej w analizowanym wskazaniu na tej podstawie byłoby obarczone błędem.



Ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych przedstawione podejście gwarantuje najbardziej precyzyjne oszacowanie populacji docelowej (w oparciu o precyzyjnie raportowane i dostępne publicznie informacje na temat zużycia leków stosowanych w poprzedniej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego).

Przedstawione w dokumentacji rozważania i oszacowania były oparte o podejście zaproponowane przez ekspertów klinicznych i są aktualne na dzień złożenia wniosku. Zmiany w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (B.4) obowiązujące od lipca 2017 roku obejmują pierwszą i drugą linię leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Wprowadzenie zmian do programu lekowego nie wpłynie jednak na pozycjonowanie triflurydyny/typiracylu – lek ten może być stosowany po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Na obecnym etapie nie ma jeszcze danych na temat funkcjonowania programu B.4 po zmianach, w szczególności zużycia poszczególnych dostępnych aktualnie leków w ramach tego programu. Ponieważ jednak zmiany wprowadzone w programie B.4 dotyczą leczenia chorych we wcześniejszych liniach niż pozycjonowanie leku triflurydyna/typiracyl zgodnie z ChPL i uzgodnioną treścią programu lekowego, zatem przedstawione podejście w oparciu o raportowane przez NFZ historyczne zużycie cetuksymabu i panitumumabu wydaje się być optymalne do celów analizy i wykorzystuje najlepsze dostępne źródła.

## Piśmiennictwo

---

- 1 NFZ, Komunikat DGL za styczeń-grudzień 2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html>
- 2 NFZ, Komunikat DGL za styczeń 2017 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6988.html>
- 3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp® [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000332/WC500026149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf)
- 4 Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001.
- 5 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 6 Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT, wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- 7 ██████████ Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2017.
- 8 ██████████ Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2017.