

ANALIZA EKONOMICZNA

PANITUMUMAB (VECTIBIX®) W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM JELITA GRUBEGO U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI W GENACH KRAS I NRAS ORAZ W GENIE BRAF

Wersja 1.0



[REDACTED]

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 czerwca 2017 roku

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o

ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
1. WPROWADZENIE.....	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	15
1.5. Projekt programu lekowego	17
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	19
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	23
2.9. ██████████	23
2.10. Dyskontowanie	24
2.11. Korekta połowy cyklu	24
2.12. Próg opłacalności.....	24
2.13. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji.....	27
3.2. Schematy leczenia	28
3.2.1. Dane w badaniu PRIME i oryginalnej wersji modelu.....	28
3.2.2. Schematy stosowane w warunkach polskich	30
3.2.3. Założenia analizy	30
3.3. Efektywność interwencji	32
3.3.1. I linia terapii (PMAB + FOLFOX, FOLFOX).....	32
3.3.2. Metastezektomia	38
3.3.3. Kolejne linie terapii.....	40

3.4. Zdarzenia niepożądane.....	41
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	42
3.6. Koszty.....	46
3.6.1. Koszty leków	47
3.6.2. Monitorowanie i diagnostyka	54
3.6.3. Podanie leków.....	56
3.6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	56
Neutropenia i gorączka neutropeniczna	57
Toksyczność skórna	59
Biegunka.....	61
Toksyczność neurologiczna.....	62
Hipokaliemia i hipomagnezemia	63
Zmęczenie.....	64
<i>Mucositis</i>	64
Zator płucny.....	65
Reakcje związane z infuzją.....	65
Podsumowanie	66
3.6.5. Resekcja przerzutów	67
3.6.6. Leczenie u schyłku życia.....	68
3.6.7. Terapia BSC.....	68
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	70
4.1. Założenia	70
4.2. Zasada działania	72
4.3. Opcje modelu	74
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	76
■ [Redacted]	78
■ [Redacted]	79
■ [Redacted]	80
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	83
■ [Redacted]	86
■ [Redacted]	90

■ ■	94
■ ■	99
■ ■	99
■ ■	100
7. WALIDACJA.....	106
7.1. Walidacja wewnętrzna	106
7.2. Walidacja konwergencji.....	106
7.3. Walidacja zewnętrzna	107
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	111
9. OGRANICZENIA.....	114
10. DYSKUSJA	115
11. BIBLIOGRAFIA	118
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	121
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	125
ANEKS A.....	128
A.1. Strategie wyszukiwania.....	128
A.1.1. Analizy ekonomiczne	128
A.1.2. Użyteczności.....	130
A.1.3. Przeżycie pacjentów z mCRC.....	131
A.2. Schematy chemioterapii stosowane w Polsce	132
A.3. Parametry modelu	134
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	142
A.5. Preparaty uwzględnione w analizie.....	144
A.5.1. Leki stosowane w ramach chemioterapii.....	144
A.5.2. Leki stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych	147
A.5.3. Leki stosowane w terapii BSC.....	154

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BEV	Bewacyzumab
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best supportive care</i>)
BRAF	Gen kodujący protoonkogenną kinazę serynowo-treoninową (<i>ang. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
CET	Cetuksymab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>95% confidence interval</i>)
CRC	Rak jelita grubego (<i>Colorectal cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)

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

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PMAB	Panitumumab
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
■	■
S1	Lek p-nowotworowy Teysuno® oparty na 3 składowych: tegafurze, gimeracylu i oteracylu
TTO	Metoda handlowania czasem, metoda pomiaru preferencji (<i>Time-Trade-Off</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
XELIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + kapecytabina))
XELOX (CAPOX)	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. 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, zdarzeń 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 ekonomiczny oceniono pod kątem adekwatności do warunków polskich. Schematy leczenia stosowane w badaniu PRIME (BEV+FOLFIRI, anty-EGFR+FOLFIRI, FOLFIRI) odbiegają od tych refundowanych w Polsce na tym etapie leczenia (refundowana tylko chemioterapia i BEV + FOLFOX). Z drugiej strony, modelowanie efektów zdrowotnych na podstawie PRIME wymaga przypisania uzyskiwanym efektom adekwatnych kosztów. Wobec

powyższego analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z leczeniem jakie było stosowane u pacjentów z badania PRIME, mając świadomość ograniczonego wnioskowania o opłacalności terapii I linii w warunkach polskich na podstawie tak uzyskanych wyników.

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 zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono ponadto koszty metastazektomii i leczenia u schyłku życia. Koszty ustalono zgodnie z wyceną świadczeń obowiązujących w czerwcu 2017 roku. [REDACTED]

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 0,821 (PMAB+FOLFOX) lub 0,811 (FOLFOX) – na podstawie badania PRIME. Dla progresji choroby: 0,782 (kolejne leczenie aktywne) lub 0,681 (BSC), a dla resekcji przerzutów: 0,817 (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 130 002 zł.

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

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki ekonomiczne (z uwzględnieniem RSS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[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) oraz nieobecnością mutacji w genie BRAF, dotychczas nieleczeni systemowo z powodu choroby rozsiaanej (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 to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak jelita grubego obejmuje raka okrężnicy (C18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C19) raka odbytnicy (C20) oraz raka odbytu i kanału odbytu

(C21) [2]. Projekt programu lekowego, który oceniany jest w niniejszym opracowaniu dotyczy terapii pacjentów ze wskazaniami C18-C20.

Przerzutowy (rozsziany) rak jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [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, z których najistotniejszymi są czynniki genetyczne i środowiskowe. [2]

W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów RAS. Występowanie mutacji RAS stwierdza się w 46% przypadków mCRC. 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 (mutacje tych genów wykluczają się) 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]

Innymi istotnymi zmianami w DNA, związanymi z przebiegiem raka jelita grubego są mutacje BRAF. Szacuje się, że występują one u ok. 8–12% chorych. Mutacje BRAF wykluczają się z mutacjami KRAS. Najczęściej występującym rodzajem mutacji BRAF jest mutacja V600E (80% wszystkich mutacji BRAF). Obecność mutacji BRAF w przebiegu mCRC wiąże się z niekorzystnym rokowaniem pacjentów. Wyniki badań wskazują, że pacjenci z mutacją BRAF charakteryzują się krótszą medianą przeżyć w porównaniu z pacjentami, którzy nie mają tego typu mutacji. [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 [2]

Cecha	Charakterystyka
	T: Guz pierwotny

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

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 równolegle 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 lub FOLFIRI,
- 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 [3].

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®). [3]

W chwili obecnej panitumumab jest dostępny bezpłatnie w III/IV linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [4]. 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 [5, 6].

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 ≥ 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, raltitriksed 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-fluorouracyl-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. Refundacją 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]

1.5. Projekt programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do programu:

1. histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego;
2. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
3. niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
4. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;

5. nieobecne mutacja w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF;
6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
7. stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
8. wiek powyżej 18 roku życia;
9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - a. liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - b. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - c. stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
10. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - a. stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
 - b. aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
 - c. stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX;
12. niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną;
13. wykluczenie ciąży;
14. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
15. nieobecność niżej wymienionych przeciwwskazań do zastosowania panitumumabu:
 - a. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc,
 - b. alergia na lek lub każdą substancję pomocniczą.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Kryteria wyłączenia z programu:

1. objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;
2. progresja choroby w trakcie leczenia;
3. długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;
4. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;
5. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3 lub 4 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Schemat dawkowania leku w programie

Panitumumab 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX:

1. oksaliplatyna 85mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1;
2. folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1 i 2;
3. fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22-godziny – dzień 1 i 2 (całkowita dawka fluorouracylu – 2000 mg/m² powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).

Lek podaje się raz na dwa tygodnie.

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą efektywności klinicznej [6], w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo PMAB + FOLFOX w I linii mCRC. W przeglądzie systematycznym badań klinicznych zidentyfikowano badanie randomizowane dotyczące ocenianej interwencji – PRIME (Douillard 2013 [7]). W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, pierwszorzędowy punkt końcowego badania PRIME) wśród chorych z brakiem zarówno mutacji genów RAS jak i BRAF PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z grupą FOLFOX-4 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,68 [0,54 0,87]) jak i przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,74 [0,57; 0,96]).

Wobec powyższych wyników, wskazujących na różnice w skuteczności porównywanych interwencji 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

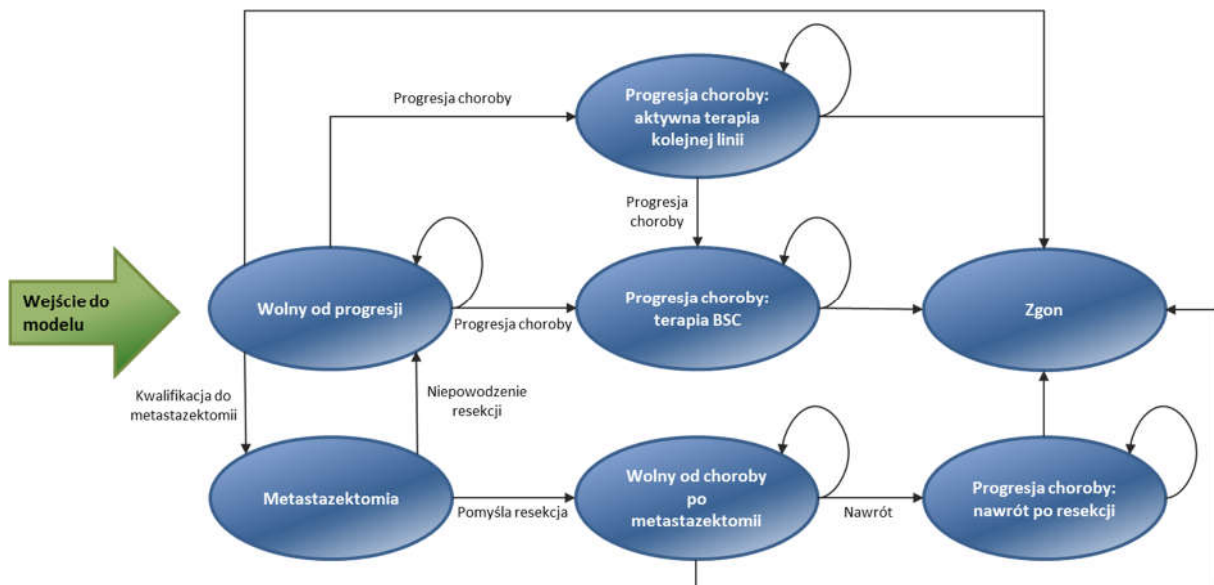
W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX w I linii terapii mCRC (pacjenci z genami RAS bez mutacji). Model stworzony został z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę [REDACTED] [1]. Struktura 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
PMAB + FOLFOX	Panitumumab	i. v.	6	mg / kg	14	1	1	1
	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m ²		1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m ²		2	1	1-2
FOLFOX	Oksaliplatyna	i. v.	85	mg / m ²	14	1	1	1
	Folian wapniowy	i. v.	200	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	400	mg / m ²		2	1	1-2
	Fluorouracyl	i. v.	600	mg / m ²		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 dożywności – 5-letnie przeżycie pacjentów z neresekcyjnym zaawansowanym rakiem jelita grubego wynosi ok. 30% [8].

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badania PRIME [9], 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 pośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia 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 3.5.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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:

- 0% dla kosztów i 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 130 002 zł (3 x 43 334 zł) [10].

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 (130 002 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, wariancję 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),
- czas 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 5.2.

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 ≥ 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 (≥ 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) ^c	0–1	94%
	≥ 2	6%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%
	2	34%
	≥ 3	44%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%
	Wątroba + inna	69%
	Inna niż wątroba	12%
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 m² (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. 68,18 kg (409 mg na cykl na podstawie dawki bez uwzględnienia *wastage* – por. Tabela 23).

Powierzchnia ciała wykorzystywana jest bezpośrednio w obliczeniu kosztów cyklu schematów chemioterapii. Dane dotyczące powierzchni ciała oszacowano na podstawie danych GUS [11], przy czym uwzględniono masę ciała pacjentów oszacowaną na podstawie zużycia PMAB. W obliczeniach nie wykorzystano danych GUS dotyczących średniej masy ciała pacjentów, gdyż dotyczą one populacji ogólnej. Należy zaznaczyć, iż pacjenci ze zdiagnozowanym mCRC charakteryzują się niższą masą ciała (jednak choroba nie ma wpływu na wzrost), stąd przedstawiony sposób oszacowania średniej powierzchni ciała wydaje się optymalny (z uwagi na brak bardziej precyzyjnych danych odstąpiono od przeprowadzenia analizy wrażliwości dla tego parametru). Oszacowana średnia powierzchnia ciała uwzględniona w analizie wynosi 1,80 m².

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.



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 [9] 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 tabeli poniżej (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 ^a	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 poniższej tabeli (Tabela 5).

Tabela 5.

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 ^a	42 (16%)	33 (13%)

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 częstości 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 [13]).

3.2.2. Schematy stosowane w warunkach polskich

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. [4] 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 anty-EGFR.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.3. Założenia analizy

Dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w II linii terapii mCRC w badaniu PRIME (również dane uwzględnione w oryginalnej wersji modelu) oraz możliwości stosowania poszczególnych

schematów leczenia w warunkach polskich (w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii) różnią się między sobą. Zgodnie programem lekowym oraz zakresem leków dostępnych w ramach chemioterapii, nie wszystkie schematy jakie były stosowane w badaniu PRIME w II linii mogą być stosowane w warunkach polskich (Tabela 6).

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

Jak wynika z danych przedstawionych w powyższej tabeli, jednym schematem stosowanym w II linii terapii uwzględnionym w oryginalnej wersji modelu i jednocześnie możliwym do zastosowania w warunkach polskich jest schemat FOLFIRI. W warunkach polskich istnieje ponadto możliwość zastosowania innych schematów w II linii terapii (m.in. kapecytabina i LF1), niemniej jednak schemat FOLFIRI jest schematem zdecydowanie najczęściej stosowanym wg danych z 2008 roku (szczegóły w rozdziale 3.2.2). W warunkach polskich możliwe jest również zastosowanie leków z grupy anty-EGFR (panitumumab, cetuksymabu) jako terapii III rzutu w ramach obowiązującego PL (po wcześniejszym zastosowaniu schematów FOLFOX i FOLFIRI), w modelu jednak nie uwzględniono III aktywnej linii leczenia.

Przyjęcie w analizie założeń na podstawie terapii refundowanych w Polsce umożliwia lepsze odzwierciedlenie realnych kosztów ponoszonych w kolejnych liniach terapii mCRC. Z drugiej strony, efekty kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie osiągnięte zostały przy zastosowaniu schematów leczenia jak w badaniu PRIME – czyli w szczególności bardziej skutecznych i droższych schematów BEV + FOLFIRI i anty-EGFR+FOLFIRI. Uwzględnienie w analizie schematów leczenia stosowanych w warunkach polskich (innych niż w badaniu PRIME) prowadziłoby do przypisania terapiom kolejnych linii kosztów, których poniesienie jest nieadekwatne do modelowanych efektów zdrowotnych (na podstawie PRIME). W związku z tym schematy stosowane w kolejnych liniach terapii ustalono na podstawie danych z badania PRIME, mając świadomość ograniczonego wnioskowania o opłacalności terapii I linii w warunkach polskich na podstawie tak uzyskanych wyników. Częstość stosowania poszczególnych schematów w II linii terapii przyjęto zgodnie z założeniami oryginalnej wersji modelu opisanymi w rozdziale 3.2.1 (Tabela 7). Założono ponadto, że w III linii terapii u wszystkich pacjentów stosowane jest BSC. Wpływ tego założenia na możliwość wnioskowania o opłacalności w warunkach polskich omówiono w dyskusji.

Tabela 7.
Leki stosowane w II linii terapii – założenia analizy

II linia terapii	I linia terapii	
	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
Anty-EGFR + FOLFIRI	–	19,4% ^a
BEV + FOLFIRI	16,2%	13,0%
FOLFIRI	38,2%	31,2%
BSC	45,6%	36,4%

a) założono, że w przypadku stosowania w II linii terapii leków z grupy anty-EGFR podawany jest PMAB

Dodatkowo uwzględniono możliwość przeprowadzenia zabiegu metastazektomii u pacjentów poddawanych terapii I linii. Kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego dla panitumumabu stosowanego w I linii terapii mCRC [14] uniemożliwiają włączanie do programu pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie metastazektomii. Niemniej jednak status pacjentów włączanych do programu (bądź też leczonych z wykorzystaniem schematu FOLFOX) w tym aspekcie może ulec zmianie na skutek podjętej terapii I linii. Zgodnie z wynikami badania PRIME przyjęto, że zabiegowi metastazektomii poddawanych jest 12,4% oraz 10,7% pacjentów leczonych odpowiednio schematami PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX. Podobnie jak w oryginalnej wersji modelu założono, że zabieg metastazektomii wykonywany jest po upływie 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia w I linii terapii (założenie takie przyjęte zostało we wniosku refundacyjnym dla cetuksymabu złożonym przez producenta leku do NICE – Merck Serono 2009 [13]).

3.3. Efektywność interwencji

3.3.1. I linia terapii (PMAB + FOLFOX, FOLFOX)

Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji (PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX) zaczerpnięto z badania klinicznego PRIME. Wykorzystano wyniki zaprezentowane w publikacji Douillard 2013 [7] uwzględniające w podstawowych wynikach pacjentów z mCRC z dzikim genem RAS. W badaniu tym oceniano między innymi przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Zarówno dane dotyczące PFS jak i OS zebrane w badaniu PRIME były prawostronnie ucięte, czego przyczyną był fakt, że nie u wszystkich pacjentów w badaniu wystąpiła progresja choroby lub zgon w okresie obserwacji jakim objęte było badanie. W celu zaprognozowania PFS i OS w okresie wykraczającym poza czas obserwacji w badaniu PRIME, przeprowadzono modelowanie parametryczne. Wyniki przedstawione w publikacji Douillard 2013 [7] uwzględniają dojrzałe dane oraz długi okres obserwacji – krzywe Kaplana-Meiera dla PFS osiągają około 10% – 15% po około 20 miesiącach oraz dla OS około 5% – 15% po około 67 miesiącach. Oszacowane krzywe K-M dotyczą wyników w populacji z dzikim genem RAS, niezależnie od statusu mutacji BRAF, co stanowi populację szerszą niż wnioskowana. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu uwzględniono 446 pacjentów z dzikim genem RAS oraz bez mutacji w genie BRAF oraz 512 pacjentów z dzikim genem RAS.

Oznacza to, że w wyniki dla populacji WT RAS obejmują zaledwie około 13% pacjentów niezgodnych z populacją docelową. Dodatkowo w ramach publikacji Douillard 2013 [7], w suplemencie przeprowadzono porównanie PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX dla poszczególnych subpopulacji w zakresie hazardu względnego (HR) dla przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego. Wyniki porównania dla subpopulacji WT RAS oraz WT RAS, WT BRAF (populacja docelowa analizy) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki porównania ryzyka względnego progresji oraz zgonu na podstawie Douillard 2013

Subpopulacja	HR (95% CI) PFS (PMAB + FOLFOX vs FOLFOX)	HR (95% CI) OS (PMAB + FOLFOX vs FOLFOX)
WT RAS (N=512)	0,72 (0,58 – 0,90)	0,78 (0,62 – 0,99)
WT RAS, WT BRAF (N=446)	0,68 (0,54 – 0,87)	0,74 (0,57 – 0,96)

W obu populacjach wykazano istotną statystycznie przewagę PMAB + FOLFOX vs FOLFOX w zakresie ryzyka progresji oraz zgonu. Ponadto przewaga ta u pacjentów bez obecności mutacji genu BRAF (WT RAS, WT BRAF) jest większa niż w populacji szerszej – pacjentów z dzikim genem RAS (WT RAS). Biorąc pod uwagę powyższe, wykorzystanie w analizie wyników z populacji WT RAS należy uznać za podejście konserwatywne.

Prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby oraz zgonu dla schematów PMAB + FOLFOX oraz FOLFOX stosowanych w terapii I linii mCRC wyznaczono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla PFS i OS. Krzywe Kaplana-Meiera zaprezentowane w publikacji Douillard 2013 [7] sczytano za pomocą programu CurveSnap V1.1. Następnie, w celu ekstrapolacji sczytanej krzywej poza okres obserwacji w badaniu, do uzyskanych wyników dopasowano rozkłady prawdopodobieństwa z zastosowaniem środowiska R (pakiety: *nlme* 3.1-131, *bbime* 1.0.18, *forecast* 8.0 oraz *flexsurv* 0.7.1). Oddzielne krzywe przeżycia dopasowane zostały dla każdego z ramion badania, co oznacza, że względny efekt leczenia obu terapii nie został bezpośrednio uwzględniony w równaniach przeżycia.

Parametryczne krzywe przeżycia dla każdej z terapii zostały wyznaczone z uwzględnieniem następujących rozkładów prawdopodobieństwa: wykładniczego, Weibull'a oraz log-logistycznego. Funkcje przeżycia dla wymienionych rozkładów przedstawione zostały w Tabela 9.

Tabela 9.
Funkcje przeżycia dla rozważanych rozkładów prawdopodobieństwa

Rozkład prawdopodobieństwa	Funkcja przeżycia
Wykładniczy	$S(t) = \exp(-\lambda t)$
Weibulla	$S(t) = \exp(-(\lambda t)^{1/\gamma})$
Log-logistyczny	$S(t) = 1 / (1 + (\lambda t)^{1/\gamma})$

γ – parametr kształtu funkcji przeżycia; λ – parametr skali funkcji przeżycia; $S(t)$ - funkcja przeżycia w zależności od czasu; t – czas

Rozkłady prawdopodobieństwa wykorzystane w analizie parametrycznego modelowania przeżycia zostały wybrane ze względu na ich właściwości związane z hazardem. Wybrane rozkłady prawdopodobieństwa uwzględniają wszystkie możliwe warianty zmian hazardu dla PFS i OS w czasie:

- rozkład wykładniczy zakłada stały hazard w czasie,
- rozkład Weibull'a zakłada możliwość zmiany hazardu w czasie, jednak wyłącznie w jednym kierunku (monotoniczność hazardu),
- rozkład log-logistyczny zakłada możliwość zmiany hazardu w czasie w obu kierunkach (wzrost i spadek).

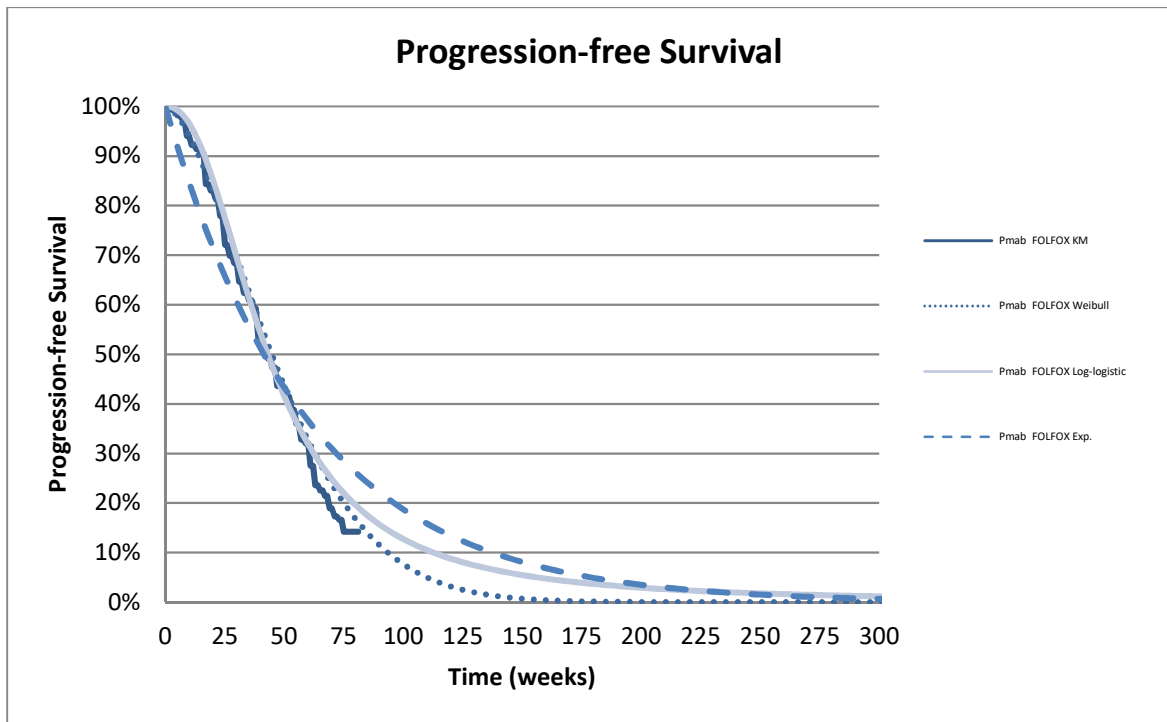
Oszacowane parametry skali i kształtu dla dopasowanych krzywych przeżycia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Parametry dopasowanych krzywych przeżycia (PFS, OS) – I linia terapii

Parametry krzywej przeżycia	Rozkład statystyczny		
	Wykładniczy	Weibull'a	Log-logistyczny
PMAB + FOLFOX			
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Parametr λ	0,0024	0,0026	0,0033
Parametr γ	-	0,6147	0,4382
AIC	-89,50	-222,34	-170,24
Przeżycie całkowite (OS)			
Parametr λ	0,0009	0,0009	0,0014
Parametr γ	-	0,8370	0,5709
AIC	-658,74	-857,44	-707,46
FOLFOX			
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Parametr λ	0,0031	0,0031	0,0042
Parametr γ	-	0,6732	0,4403
AIC	-107,79	-209,05	-213,45
Przeżycie całkowite (OS)			
Parametr λ	0,0012	0,0012	0,0017
Parametr γ	-	0,7980	0,5128
AIC	-495,42	-820,19	-658,74

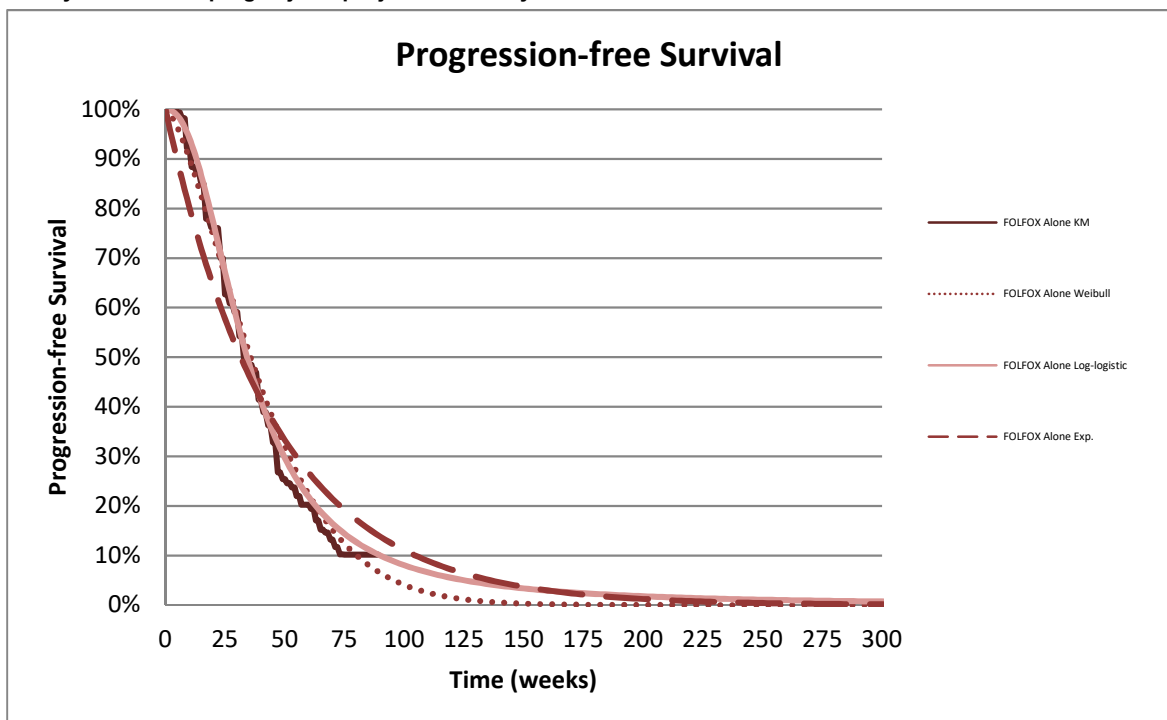
Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia dla PFS przedstawiono na Wykres 1 (panitumumab + FOLFOX) oraz Wykres 2 (FOLFOX).

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX



wykł. – wykładniczy, KM – Kaplan-Meier, Pmab – panitumumab, log-logist. – log-logistyczny

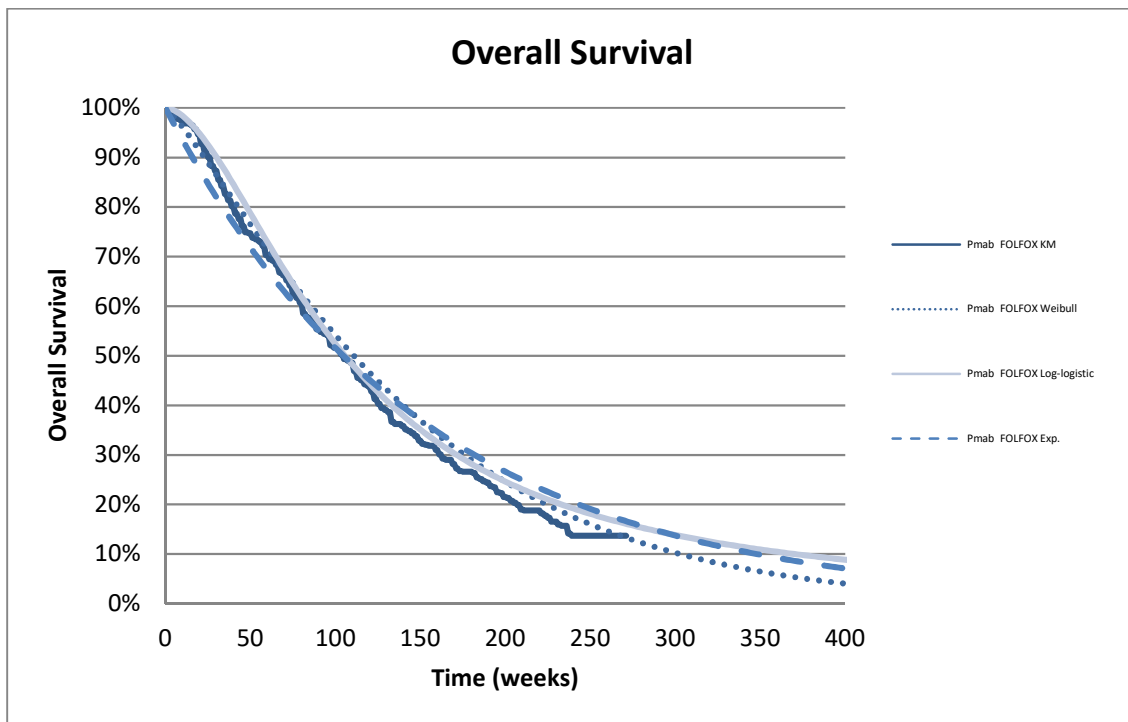
Wykres 2.
Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów leczonych schematem FOLFOX



Exp. – wykładniczy, KM – Kaplan-Meier, log-logistic – log-logistyczny

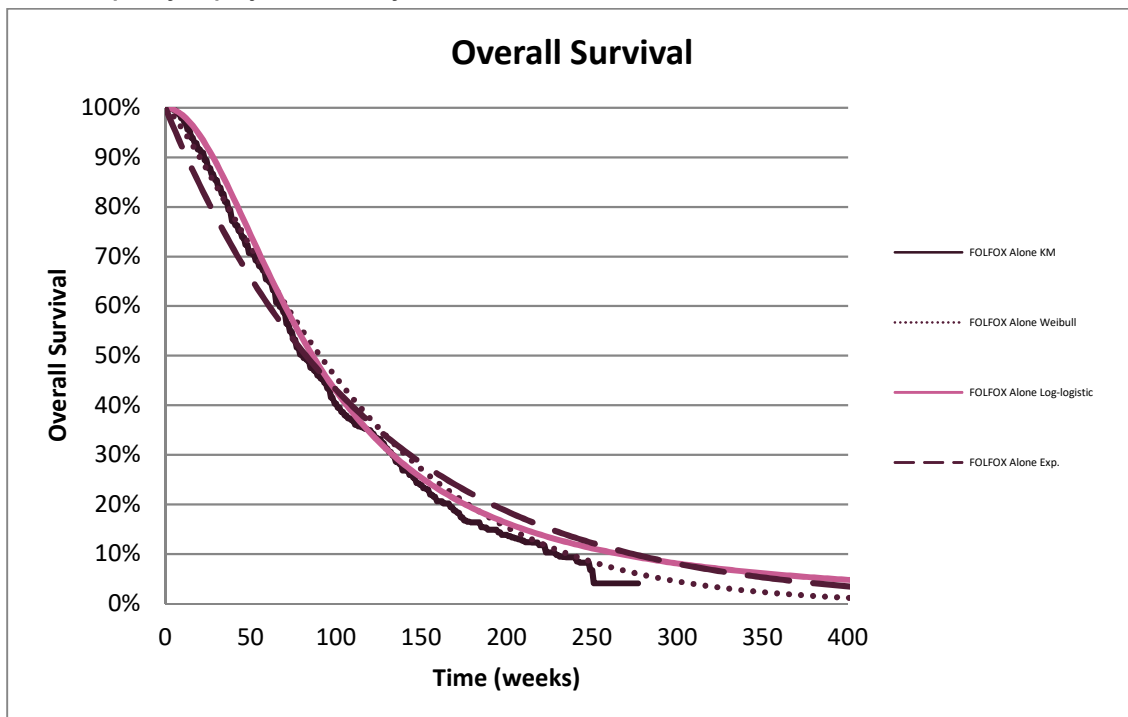
Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane krzywe przeżycia dla OS przedstawiono na Wykres 3 (PMAB + FOLFOX) oraz Wykres 4 (FOLFOX).

Wykres 3.
Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX



Exp. – wykładniczy, KM – Kaplan-Meier, Pmab – panitumumab, log-logistic – log-logistyczny

Wykres 4.
Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem FOLFOX



Exp. – wykładniczy, KM – Kaplan-Meier, log-logistic – log-logistyczny

W celu zidentyfikowania najlepiej dopasowanych parametrycznych krzywych przeżycia dla PFS i OS wykorzystano Kryterium Informacyjne Akaikego (AIC). AIC dla każdej z krzywych przeżycia dla PFS i

OS zestawiono w Tabeli 11 (im niższa wartość AIC tym lepsze dopasowanie krzywej do danych z badania).

Tabela 11.
Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla dopasowanych krzywych przeżycia PFS i OS – I linia terapii

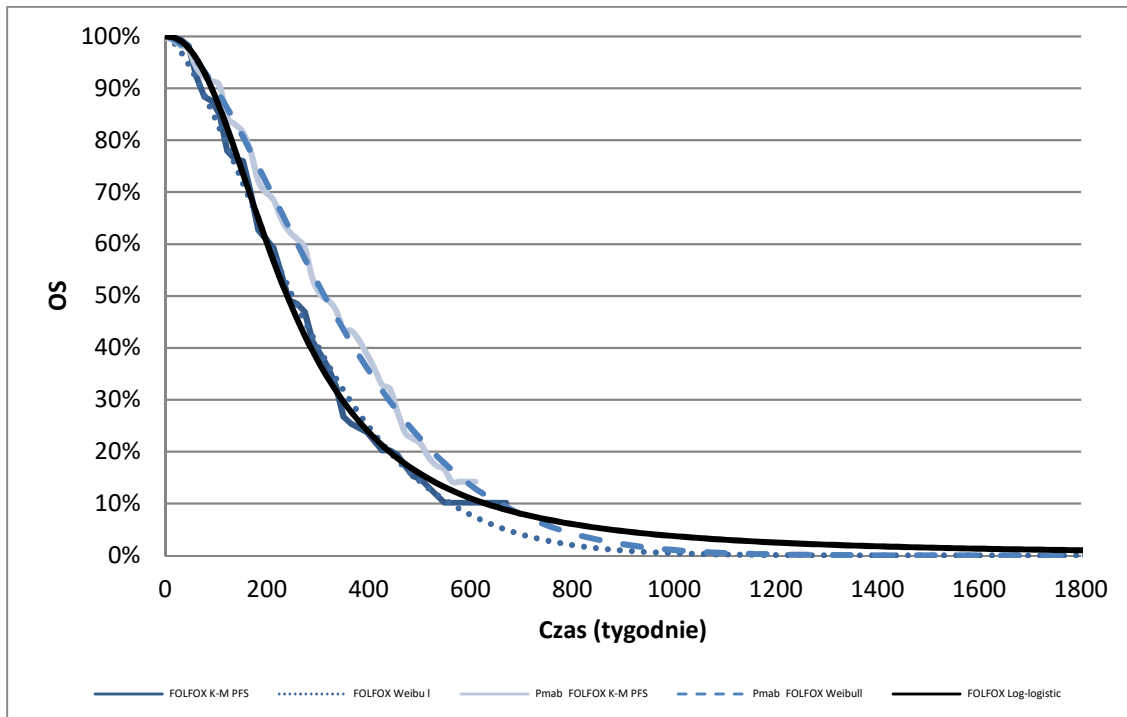
Rozkład prawdopodobieństwa	Kryterium informacyjne Akaikego (AIC)	
	PFS	OS
PMAB + FOLFOX		
Wykładniczy	-89,5	-658,74
Weibulla	-222,34	-857,44
Log-logistyczny	-170,24	-707,46
FOLFOX		
Wykładniczy	-107,79	-495,42
Weibulla	-209,05	-820,19
Log-logistyczny	-213,45	-658,74

FOLFOX – oksaliplatyna + 5-fluorouracyl + leukoworyna, OS (overall survival) – całkowite przeżycie, PFS (progression-free survival) – czas przeżycia bez progresji

Kryterium AIC wskazuje, że krzywe Weibulla oraz log-logistyczna są krzywymi lepiej dopasowanymi do obserwowanych danych niż krzywe wykładnicze (Tabela 11). Generalnie krzywa Weibulla wykazuje największy stopień dopasowania, biorąc pod uwagę kryterium AIC. Jedynie w przypadku PFS dla FOLFOX, krzywa log-logistyczna jest nieznacznie lepiej dopasowana 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.

Wykres 5.
Dopasowane krzywe przeżycia wolnego od progresji w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania PRIME – PMAB + FOLFOX



KM – Kaplan-Meier, Pmab – panitumumab, log-logistic – log-logistyczny

Na powyższym wykresie (Wykres 5) można zaobserwować, że ekstrapolowanie krzywej PFS dla schematu FOLFOX zgodnie z rozkładem log-logistycznym skutkuje korzystniejszym przeżyciem wolnym od progresji niż w przypadku ekstrapolacji krzywej PFS dla PMAB+FOLOFOX rozkładem Weibulla. Jest to sprzeczne z wynikami przedstawionymi w publikacji Douillard 2013 [7], które wskazują na istotną statystycznie przewagę panitumumabu. Zatem dobór parametryzacji w analizie na podstawie wyłącznie kryterium AIC, skutkowałby nie odzwierciedleniem wyników badania klinicznego, co zapewne spowodowane jest odmiennymi własnościami dopasowywanych rozkładów prawdopodobieństwa. Ze względu na powyższe w analizie podstawowej zastosowano dla wszystkich krzywych rozkład Weibulla, natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano rozkład log-logistyczny (scenariusz 2).

3.3.2. Metastazektomia

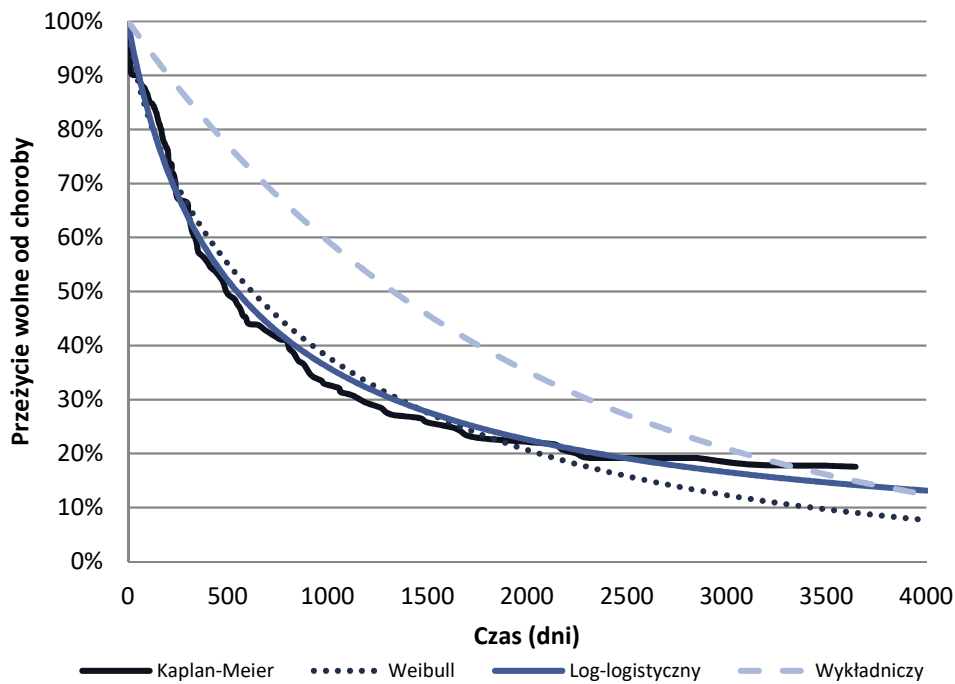
Dane odnośnie skuteczności zabiegu metastazektomii zaczerpnięto z badania PRIME (podobnie jak dane dotyczące częstości jej wykonywania). W badaniu PRIME zabieg zakończony został powodzeniem u 75% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX oraz u 55,6% pacjentów leczonych z wykorzystaniem schematu FOLFOX.

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 brak danych. W celu przeprowadzenia modelowania DFS i OS u pacjentów po skutecznym zabiegu metastazektomii wykorzystano dane z publikacji Adam 2004 [15]. W pracy tej przedstawiono dane dotyczące OS i DFS po udanej metastazektomii u pacjentów

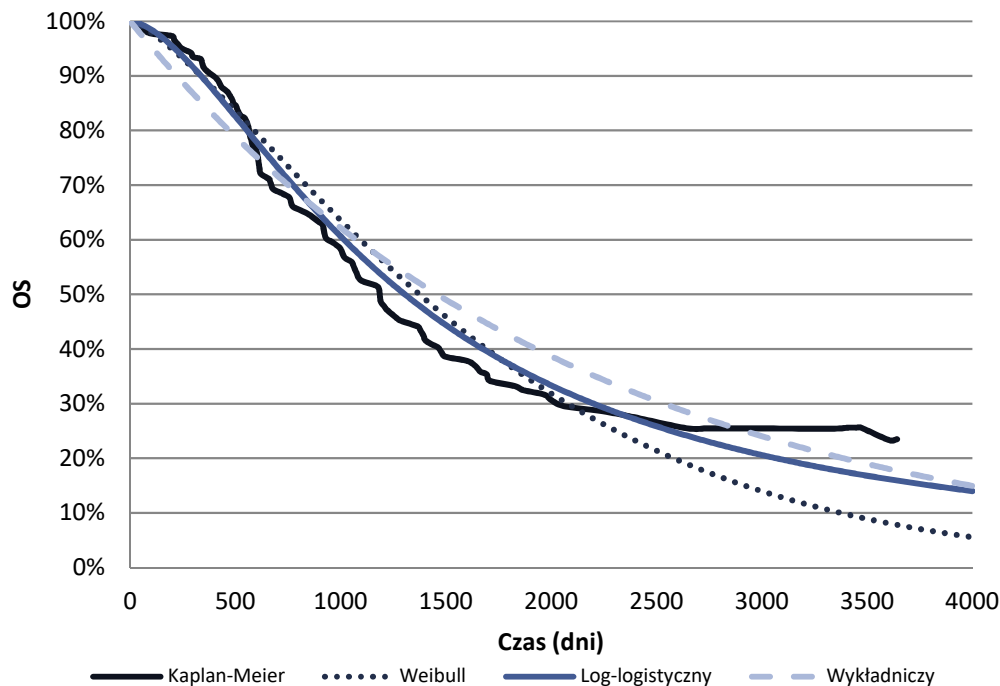
z mCRC, którzy początkowo nie kwalifikowali się do przeprowadzenia zabiegu metastazektomii, jednak ich status w tym aspekcie uległ zmianie po zastosowanej chemioterapii.

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 skutkowałoby 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) ^a	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. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia nasilenia. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych I/II stopnia nasilenia. Założono, że leczenie zdarzeń 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 zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia związanych z leczeniem chemioterapią, w podziale na schematy leczenia mCRC (PMAB + FOLFOX, FOLFOX), wyznaczono w oparciu o badanie Douillard 2010 [9] (Tabela 13).

Tabela 13.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia

Zdarzenia 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%

Zdarzenia 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 A.1.2).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 8 prac oceniających 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 [16]	EQ-5D	263–292 w zależności od ramienia	Wielka Brytania
Odom 2010 [17]	EQ-5D	96–112 w zależności od ramienia	USA
Best 2010 [18]	TTO	49+49	USA
Tappenden 2007 [19]	HUI3 + założenia własne	–	Wielka Brytania
Siena 2016 [20]	EQ-5D	253–220 w zależności od ramienia	18 państw
Graham 2016 [21]	EQ-5D		USA
Koukakis 2016 [22]	Mediana EQ-5D	232-48 w zależności od ramienia	
Wang 2016 [23]	EQ-5D	259-253 w zależności od ramienia	

Publikacja Bennet 2011 [16] 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 [9]) oraz PMAB + FOLFIRI z FOLFIRI w drugiej linii leczenia (Peeters 2010 [24]). Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

W pracy Odom 2010 [17], 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 opisanych powyżej badaniach oraz dodatkowych oszacowań przeprowadzonych przez autorów dostosowywanego modelu, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15). Początkowa użyteczność w terapii pierwszej linii wyniosła 0,756–0,778, a przeciętna użyteczność z okresu od początku badania do progresji choroby wyniosła 0,811–0,821. Początkowa użyteczność w terapii drugiej linii wyniosła 0,762–0,769, a przeciętna użyteczność z okresu od początku badania do progresji choroby wyniosła 0,782. Użyteczność pacjentów leczonych BSC po niepowodzeniu chemioterapii wynosiła 0,681.

Różnica pomiędzy średnią użytecznością w okresie do progresji dla pierwszej i drugiej linii leczenia wynosi 0,03–0,04, a między użytecznością drugiej linii i BSC: 0,10.

Tabela 15.
Użyteczności mCRC w badaniach randomizowanych oceniających panitumumab

Linia leczenia	Interwencja	Użyteczność; średnia (SE)
Pierwsza linia – wartość początkowa [9]	PMAB + FOLFOX	0,778
	FOLFOX	0,756
Druga linia – wartość początkowa [24]	PMAB + FOLFIRI	0,769
	FOLFIRI	0,762
Po niepowodzeniu chemioterapii [17]	PMAB + BSC	0,73
	BSC	0,681 (0,0154)

a) dane obliczone przez autorów modelu

W publikacji Siena 2016 [20] zaprezentowano jakość życia pacjentów włączonych do badania PRIME. Jest to randomizowane badanie 3 fazy porównujące PMAB + FOLFOX4 oraz FOLFOX4 w pierwszej linii leczenia pacjentów z mCRC bez obecności mutacji w genie RAS. Wartości użyteczności zostały uzyskane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 16.
Wartości użyteczności raportowane w badaniu Siena 2016

EQ-5D	PMAB + FOLFOX4	FOLFOX4
Użyteczność początkowa	0,796	0,796
Progresja choroby	0,74	0,76
Przerwanie leczenia	0,75	0,77

Publikacja Graham 2016 [21] jest analizą ekonomiczną porównującą koszty i badającą opłacalność leczenia w kolejnych liniach z zastosowaniem cetuksymabu i panitumumabu u pacjentów bez obecności mutacji w genie KRAS (ekson 2.). Użyteczności zaprezentowane w publikacji pochodzą z badania randomizowanego (ASPECCT), zostały uzyskane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 17.
Wartości użyteczności raportowane w badaniu Graham 2016

Stan	Wartość
Wolny od progresji (zsumowane)	0,803
W czasie II linii leczenia:	
Panitumumab	0,7962
Cetuximab	0,8096
Progresja:	
kolejne aktywne leczenie	0,749
BSC	0,602

Publikacja Koukakis 2016 [22] prezentuje użyteczności na podstawie trzech randomizowanych badań III fazy porównujących standardowe leczenie (FOLFOX – pierwsza linia, FOLFIRI- druga linia, BSC) z w skojarzeniu z panitumumabem lub bez. Wartości użyteczności zostały uzyskane na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D. Ze względu sposób na prezentacji danych (mediana EQ-5D), wartości z badania Koukakis 2016 nie zostały uwzględnione w analizie.

W publikacja Wang 2016 [23] jakość życia została zaprezentowana w zależności od schematu (PMAB+FOLFOX v. FOLFOX) i stanu: TOX (czas spędzony na zdarzeniach niepożądanych stopnia 3 lub stopnia 4 przed progresją choroby), TWiST (pozostały czas przed progresją choroby, w którym nie wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. stopnia), REL (okres po progresji choroby do śmierci lub zakończenia obserwacji) i zostały zaczerpnięte z badania klinicznego PRIME. W ramach analizy efekt działań niepożądanych uwzględniony jest pośrednio w użyteczności dla pierwszej linii leczenia przed progresją, w związku z czym wartości użyteczności stanów TOX lub TWiST są nieadekwatne do konstrukcji modelu i nie zostały uwzględnione w analizie.

Tabela 18.
Użyteczności raportowane w badaniu Wang 2016

Stan	PMAB + FOLFOX	FOLFOX
TOX	0,75	0,72
TWiST (przed progresją)	0,79	0,8
REL (po progresji)	0,73	0,75

Dużo niższe bezwzględne wartości użyteczności dla pacjentów z mCRC uzyskano w badaniu Best 2010 [18], 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 19). 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 19.
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 [19]). 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 20).

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło	
Wolny od progresji	PMAB + FOLFOX	0,821	Douillard 2010 [9]
	FOLFOX	0,811	Douillard 2010 [9]
Progresja choroby	Kolejne aktywne leczenie	0,782	Peeters 2010 [24]
	BSC	0,681	Odom 2010 [17]
Resekcja przerzutów	Wolny od choroby	0,817	Założenie; Douillard 2010 [9]
	Nawrót choroby	0,731	Założenie; Peeters 2010 [24]; Odom 2010 [17]

W analizie wrażliwości (analiza wrażliwości I) uwzględniono użyteczność dla stanu „wolny od progresji” bez rozróżnienia na stosowane leczenie (PMAB + FOLFOX, FOLFOX) – 0,817 [9]. Dodatkowo w analizie wrażliwości (analiza wrażliwości II) oceniono opłacalność panitumumabu przy uwzględnieniu alternatywnych danych – z pracy Tappenden 2007 (Tabela 21). Rozważono również wariant z użytecznościami dla stanu „Progresja choroby” zaczerpniętymi z publikacji Graham 2016 [21] (analiza wrażliwości III). Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 21)

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia – analizy wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność			
	Analiza wrażliwości – scenariusz 4a	Analiza wrażliwości – scenariusz 4b	Analiza wrażliwości – scenariusz 4c	
Wolny od progresji	PMAB + FOLFOX	0,817	0,8	0,821
	FOLFOX		0,8	0,811
Progresja choroby	Kolejne aktywne leczenie	0,782	0,6	0,749
	BSC	0,681	0,6	0,602
Resekcja przerzutów	Wolny od choroby	0,817	0,8	0,817
	Nawrót choroby	0,731	0,6	0,731

3.6. Koszty

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

W analizie podstawowej zużycie PMAB oszacowane zostało z uwzględnieniem wastage, tj. strat leku wynikających ze zużywania niepełnych ampułek oraz reguły tolerancji, według której jeżeli podanie ustalonej zgodnie z zaleceniami 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. Zgodnie z założeniami średniego zużycia preparatu wyznaczono koszt jednego cyklu leczenia PMAB (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszty terapii PMAB na 1 cykl

Scenariusz analizy	Założenia scenariusza	Zużycie (fiołki)		
Analiza podstawowa	Z uwzględnieniem wastage (tolerancja 30mg)	4,273		
Analiza wrażliwości	Bez uwzględnienia wastage	4,091		
	Z uwzględnieniem wastage (bez uwzględnienia reguły tolerancji)	4,586		

Substancje składowe schematu FOLFOX

Średnie koszty jednostkowe dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii FOLFOX (folian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna) wazone sprzedażą mg poszczególnych preparatów (w oparciu o dane na temat sprzedaży opakowań za okres od marca 2016 do lutego 2017, uzyskane z portalu IkarPro [25] wyznaczono na podstawie cen jednostkowych poszczególnych preparatów refundowanych w rzeczonym wskazaniu (Tabela 24).

Tabela 24.
Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFOX

Substancja czynna	Cena za mg	
Folian wapniowy	0,17 zł	
Fluorouracyl	0,02 zł	
Oksaliplatyna	0,73 zł	

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania substancji składowych schematu FOLFOX wyznaczono koszty stosowania schematu przypadające na cykl terapii (Tabela 25). Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,80 m² (rozdział 3.1).

Tabela 25.
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		Łączny koszt leków na 1 cykl	
FOLFOX	Oksaliplatyna	85 mg/m ²	14	1	1	111,09 zł		284,66 zł	
	Folian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	119,29 zł			
	Fluorouracyl	400 mg/m ²		2	1	21,71 zł			
	Fluorouracyl	600 mg/m ²		2	1	32,57 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 26.
Koszty schematów stosowanych w I linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii		Koszt łączny na 1 cykl terapii	
	FOLFOX	284,66 zł			
FOLFOX	FOLFOX	284,66 zł		284,66 zł	

a) przedstawione wartości dotyczą analizy podstawowej (por. Tabela 23)

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 zdarzeń niepożądanych). W związku z tym, szacowanie czasu trwania terapii w oparciu o modelowany w analizie PFS nie umożliwia 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 poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Czas trwania terapii I linii – dane z badania PRIME (wartości wejściowe modelu)

Schemat	Średnia liczba cykli terapii
PMAB (terapia PMAB + FOLFOX)	12,42
FOLFOX (terapia PMAB + FOLFOX)	11,16
FOLFOX (terapia FOLFOX)	10,81

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 opakowania oraz 5 551,20 zł w przypadku większego opakowania, cena hurtowa brutto wynosi 1 338,12 zł dla mniejszego oraz 5 352,48 zł dla większego opakowania (Tabela 28). Wysokość limitu finansowania jest równa cenie hurtowej brutto.

Średnia cena brutto opakowania wyznaczona na podstawie danych sprzedażowych z okresu od marca 2016 do lutego 2017 roku zaczerpniętych ze strony IKAR PRO [25] wynosi 809,37 zł dla mniejszego opakowania oraz 3 239,50 zł dla większego opakowania.

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

Tabela 28.
Cena za opakowanie bewacyzumabu (preparat Avastin®)

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka na cykl	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena hurtowa brutto
Avastin®	Bewacyzumab	10 mg/kg	1 fiolka a 4 ml	1 274,40 zł	1 338,12 zł	809,37 zł
			1 fio ka a 16 ml	5 097,60 zł	5 352,48 zł	3 239,50 zł

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 napoczczenia 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 29.
Koszty terapii bewacyzumabem na 1 cykl

Scenariusz analizy	Założenia scenariusza	Zużycie (fiolki)	Koszt leku na 1 cykl	Koszt leku na 1 cykl –
Analiza podstawowa	Z uwzględnieniem wastage (tolerancja 30 mg)	7,794	10 428,84 zł	6 310,95 zł
	Bez uwzględnienia wastage	7,440	9 955,24 zł	6 024,36 zł
Analiza wrażliwości	Z uwzględnieniem wastage (bez uwzględnienia reguły tolerancji)	8,389	11 225,34 zł	6 792,95 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

Średnie koszty jednostkowe dla substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii FOLFIRI (folian wapniowy, fluorouracyl, irynotekan) ważone sprzedażą jednostek (mg) poszczególnych preparatów w okresie od marca 2016 roku do lutego 2017 roku (w oparciu o dane na temat sprzedaży opakowań leków za okres od marca 2016 roku do lutego 2017, uzyskane ze strony IKAR PRO [25]) wyznaczono na podstawie cen jednostkowych poszczególnych preparatów refundowanych w rzeczonym wskazaniu [2] (Tabela 30).

Tabela 30.
Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFIRI

Substancja czynna	Cena za mg	Cena za mg
Irynotekan	1,58 zł	0,49 zł
Folian wapniowy	0,17 zł	0,11 zł
Fluorouracyl	0,02 zł	0,01 zł

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania substancji składowych schematu FOLFIRI wyznaczono koszty za cykl terapii (Tabela 31). Oszacowania przeprowadzono z uwzględnieniem średniej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,80 m² (rozdział 3.1).

Tabela 31.
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		Łączny koszt leków na 1 cykl	
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m ²	14	1	1	510,60 zł	158,97 zł	684,18 zł	288,05 zł
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	119,29 zł	81,34 zł		
	Fluorouracyl	400 mg/m ²		2	1	21,71 zł	19,10 zł		
	Fluorouracyl	600 mg/m ²		2	1	32,57 zł	28,64 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 32.
Koszty schematów stosowanych w II linii leczenia przypadające na cykl terapii

Schemat	Element schematu	Koszt na 1 cykl terapii		Łączny koszt na 1 cykl terapii	
Anty-EGFR + FOLFIRI	Anty-EGFR (panitumumab)				
	FOLFIRI	684,18 zł	288,05 zł		
BEV + FOLFIRI	BEV	10 428,84 zł	6 310,95 zł	11 113,02 zł	6 599,00 zł
	FOLFIRI	684,18 zł	288,05 zł		
FOLFIRI	FOLFIRI	684,18 zł	288,05 zł	684,18 zł	288,05 zł

a) zakładane stosowanie PMAB; b) przedstawione wartości dotyczą analizy podstawowej (por. Tabela 23, Tabela 29)

Dane dotyczące czasu trwania terapii II linii – mediana liczby cykli terapii – zaczerpnięto z badań randomizowanych (szczegóły w Tabela 33). 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 33)

Tabela 33.
Czas trwania terapii II linii w analizie

Kolejna linia leczenia	Mediana liczby cykli	Średnia liczba cykli ^a	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
FOLIRI	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 [26]. 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 34.
Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia na rok	Koszt na cykl
5.08.08.0000006	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)	45	52,00 zł	2 340,00 zł	89,69 zł
5.08.08.0000007	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (cetuksymab)	75	52,00 zł	3 900,00 zł	149,49 zł
5.08.08.0000008	Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)	61,5	52,00 zł	3 198,00 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 BRAF, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego 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

dotatkowo koszt przeprowadzenia badania na oznaczenie mutacji w genie BRAF, który zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ [27]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty oznaczeń mutacji BRAF

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	12	52,00 zł	624,00 zł

Koszt przeprowadzenia testu na obecność mutacji w genie BRAF został doliczony do kosztu świadczenia: Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Przyjęty w analizie koszt diagnostyki w przypadku stosowania panitumumabu w ramach PL

Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia na rok	Koszt na cykl
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)	61,5	52,00 zł	3 198,00 zł	122,58 zł
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	12	52,00 zł	624,00 zł	23,92 zł
Suma			3 822,00 zł	146,50 zł

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 [28]). 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 dokonywana jest 1 raz na 8 tygodni i do każdego dwutygodniowego cyklu z modelu przypisano ¼ wyceny tego świadczenia.

Tabela 37.
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Liczba wizyt w roku	Koszt roczny	Koszt na cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52,00 zł	6	1 560,00 zł	59,79 zł

3.6.3. Podanie leków

Koszty podania leków określone zostały na podstawie właściwych zarządzeń Prezesa NFZ [29, 30] – odrębnie dla terapii rozliczanej w ramach programu lekowego i chemioterapii prowadzonej poza programem.

Podanie PMAB odbywa się we wlewie dożylnym, raz na cykl leczenia. W analizie przyjęto, iż podanie to rozliczone zostanie świadczeniem: hospitalizacja związana z wykonaniem programu. Z uwagi na fakt, iż PMAB podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią, koszt podania przyjęto na podstawie wyceny dwudniowej hospitalizacji. Przyjęto również, iż schematy chemioterapii rozważane w modelu podawane są w ramach dwudniowej hospitalizacji. Koszty podania leków obliczone przy tych założeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszty podania chemioterapii

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa/dzień	Cena punktu	Koszt świadczenia/dzień	Koszt podania/cykl
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie	10	52,00 zł	520,00 zł	1 040,00 zł
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł	468,00 zł

3.6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Nie wszyscy pacjenci, u których występują zdarzenia niepożądane związane z leczeniem chemioterapią wymagają hospitalizacji, część z nich kwalifikuje się do leczenia ambulatoryjnego. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji związanej z występowaniem zdarzeń 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 zdarzeń niepożądanych polega na opóźnieniu lub przerywaniu leczenia. Dane dotyczące odsetka osób hospitalizowanych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz źródła tych wartości przedstawiono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Odsetek osób wymagających hospitalizacji związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych na skutek leczenia chemioterapią

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji
Neutropenia	30,0%
Toksyczność skórna	10,0%
Biegunka	25,0%
Toksyczność neurologiczna	10,0%
Hipokaliemia	10,0%

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji
Zmęczenie	5,0%
Mucositis	10,0%
Hipomagnezemia	5,0%
Zator płucny	100,0%
Gorączka neutropeniczna	75,0%
Reakcje związane z infuzją	50,0%

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określone zostały odrębnie dla pacjentów hospitalizowanych i pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym. W przypadku pacjentów hospitalizowanych koszty hospitalizacji zostały zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2016 rok [31] odrębnie dla każdej rozważanej jednostki chorobowej. Natomiast w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie przyjęto, że w każdym przypadku konsultacje związane z terapią zdarzeń niepożądanych rozliczane są jako „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią”.

Tabela 40.
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	52,00 zł	104,00 zł

Koszty leków określone zostały zgodnie z właściwym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [4]. 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.

Dla uproszczenia, koszty zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem chemioterapii naliczono jedynie dla pierwszego cyklu leczenia. Założenie to wydaje się być słuszne, gdyż uwzględniane zdarzenia 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. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na fakt, iż przyjęte w obliczeniach średnie wartości hospitalizacji są rzeczywistymi kosztami poniesionymi przez NFZ,

w celu zachowania spójności uwzględniono tylko realne koszty leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku). Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozd. A.5.2). Średni koszt leczenia tymi substancjami obliczono wykorzystując udziały sprzedanych dawek poszczególnych substancji. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Czynniki wzrostu granulocytów – leczenie ambulatoryjne

Substancja			Koszt NFZ	Udział w sprzedaży
Filgrastimum			208,14 zł	85,8%
Lipegfilgrastimum			1 971,38 zł	1,9%
Pegfilgrastimum			2 578,57 zł	12,3%
Średni koszt terapii czynnikiem G-CSF				532,70 zł

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 [32] (). Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozd. A.5.2). Koszt terapii wymienionymi lekami z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów zamieszczono poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Antybiotyki przyjęte w leczeniu gorączki neutropenicznej - leczenie ambulatoryjne

Substancja	Cena za opakowanie NFZ	Cena za opakowanie NFZ+pacjent
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum	12,64 zł	28,31 zł
Ciprofloxacinum	3,51 zł	10,14 zł
Łączny koszt terapii	16,15 zł	38,45 zł

Dodatkowo w analizie przyjęto, że leczenie neutropenii wymagać będzie 2 konsultacji lekarskich (koszt 208,00 zł), zaś w przypadku pacjenta z gorączką neutropeniczną będą to 3 konsultacje (koszt 312,00 zł).

W przypadku pacjentów, którzy wymagają hospitalizacji założono, że świadczenia udzielone w szpitalu są rozliczane w ramach odpowiednich grup chorób układu krwiotwórczego. Koszt leczenia neutropenii i gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2016 rok) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku [31].

Tabela 43.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – neutropenia i gorączka neutropeniczna

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	4 767,08 zł	14 832
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1 672,57 zł	23 943
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	517,84 zł	17 197
Średni koszt leczenia neutropenii	2 137,80 zł	
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	2 101,25 zł	460
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	1 339,50 zł	2 007
Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej	1 481,54 zł	

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

Tabela 44.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – neutropenia i gorączka neutropeniczna

Tryb leczenia	Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Neutropenia			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	208,00 zł	208,00 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2 137,80 zł	2 137,80 zł
Łączny koszt uwzględniający 30% pacjentów hospitalizowanych			
Gorączka neutropeniczna			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	312,00 zł	312,00 zł
Leczenie szpitalne	Cyprofloksacyna	3,51 zł	10,14 zł
	Hospitalizacja	1 481,54 zł	1 481,54 zł
Łączny koszt uwzględniający 75% pacjentów hospitalizowanych			

Toksyczność skórna

W analizie przyjęto, że terapia pacjentów leczonych ambulatoryjnie ogranicza się do 1 konsultacji i podania antybiotyków oraz leków stosowanych miejscowo. Z zakresu interwencji, jakie mogą mieć zastosowanie w przypadku wystąpienia reakcji skórnych po chemioterapii [33] wybrano interwencje

finansowane ze środków publicznych – doksycylinę, klobetazol, flutykazon i mometazon. Założono, że pacjent zużywa [REDAKTOWANE]. Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5.2). Średni koszt leczenia kortykosteroidami obliczono wykorzystując udziały sprzedanych opakowań poszczególnych substancji. Łączny koszt terapii wymienionymi lekami z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów zamieszczono poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Antybiotyki i kortykosteroidy przyjęte w leczeniu toksyczności skórnej – leczenie ambulatoryjne

Substancja	Cena za opakowanie NFZ	Cena za opakowanie NFZ+pacjent	Udział w sprzedaży
Clobetasolum	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Fluticasonum	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Mometasonum	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Średni koszt terapii kortykosteroidami	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Doxycyclinum	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łączny koszt terapii antybiotykami i kortykosteroidami	10,25 zł	23,90 zł	-

Ocena kosztów leczenia pacjentów hospitalizowanych przeprowadzona została przy założeniu, że terapia realizowana jest w ramach 1 z 4 grup JGP: owrzodzenia skóry, ciężkie, duże lub łagodne choroby dermatologiczne. Średni koszt hospitalizacji określony został jako średnia wartość hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji w ramach poszczególnych grup (hospitalizacja niezależnie od wskazania) w roku 2016 (Tabela 46).

Tabela 46.
Hospitalizacja — leczenie zdarzeń niepożądanych – reakcje skórne po chemioterapii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
J37 - Owrzodzenia skóry	3 841,93 zł	16 521
J38 - Ciężkie choroby dermatologiczne	4 320,87 zł	7 245
J39 - Duże choroby dermatologiczne	1 684,10 zł	30 286
J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	1 077,35 zł	23 003
Średnia	2 213,54 zł	

Tabela 47.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – reakcje skórne

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
Leczenie ambulatoryjne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2 213,54 zł	2 213,54 zł
Łączny koszt uwzględniający 10% pacjentów hospitalizowanych		335,60 zł	349,25 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 oktreatyd nie jest w Polsce refundowany w rozważanym wskazaniu [34, 35]. Koszt zastosowania loperamidu z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów zamieszczono poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Leki przeciwbiegunkowe – leczenie ambulatoryjne

Substancja	Cena za opakowanie NFZ	Cena za opakowanie NFZ+pacjent
Loperamidi hydrochloridum	3,78 zł	7,56 zł

W przypadku pacjentów, którzy wymagają hospitalizacji założono, że świadczenia udzielone w szpitalu są rozliczane w ramach grupy JGP: „K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe” (Tabela 49).

Tabela 49.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – biegunka

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 619,55 zł

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

Tabela 50.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – biegunka

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
	Loperamid	3,78 zł	7,56 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1 619,55 zł	1 619,55 zł
Łączny koszt uwzględniający 25% pacjentów hospitalizowanych		512,67 zł	516,45 zł

Toksyczność neurologiczna

Neurotoksyczność chemioterapii pozostaje problemem, dla którego nie został określony standardowy sposób postępowania [36–38]. W analizie przyjęto, że pacjenci stosują leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe, które są refundowane w powikłaniach neurologicznych u pacjentów z nowotworami – amitryplinę, karbamazepinę lub gabapentynę (1 opakowanie leku). Średni koszt leczenia tymi substancjami oszacowano przy uwzględnieniu udziałów sprzedanych opakowań poszczególnych substancji. Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5.2). Ponadto założono, że pacjent odbywa 1 konsultację dla terapii powikłań neurologicznych.

Tabela 51.
Leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe – leczenie ambulatoryjne

Substancja	Cena za opakowanie NFZ	Cena za opakowanie NFZ+pacjent	Udział w sprzedaży
Amitriptylinum	1,83 zł	10,00 zł	12,7%
Carbamazepinum	11,15 zł	17,37 zł	79,9%
Gabapentinum	47,94 zł	54,45 zł	7,4%
Średni koszt terapii	6,49 zł	12,71 zł	-

W przypadku pacjentów hospitalizowanych przyjęto, że rozliczenie świadczeń realizowane będzie w ramach grupy JGP: „A31 - Choroby nerwów obwodowych” (Tabela 52).

Tabela 52.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
A31 - Choroby nerwów obwodowych	1 998,59 zł

Łączny koszt leczenia toksyczności neurologicznej zastosowany w obliczeniach w modelu zestawiony został w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
	Leczenie objawowe	12,71 zł	19,19 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1 998,59 zł	1 998,59 zł
Łączny koszt uwzględniający 10% pacjentów hospitalizowanych		316,57 zł	323,05 zł

Hipokaliemia i hipomagnezemia

Ambulatoryjne leczenie niedoborów potasu i magnezu ogranicza się do suplementacji odpowiednich mikroelementów [39, 40]. W obliczeniach do modelu koszty leków określone zostały wyłącznie dla pacjentów z hipokaliemią (2 opakowania leku), ponieważ żaden z preparatów magnezu nie jest refundowany. Średni koszt zastosowania preparatów zawierających potas obliczono przy uwzględnieniu udziałów sprzedaży poszczególnych leków. Zestawienie informacji dotyczących uwzględnionych w analizie leków zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5.2). Dla obu powikłań założono, że pacjenci korzystają z 1 konsultacji lekarskiej.

Tabela 54.
Suplementacja potasu – leczenie ambulatoryjne

Substancja	Cena za opakowanie NFZ	Cena za opakowanie NFZ+pacjent	Liczba opakowań	Udział w sprzedaży
Kalii chloridum	5,86 zł	9,10 zł	2	3,4%
Kalii citras + Kalii hydrocarbonas	5,02 zł	19,66 zł		96,6%
Średni koszt terapii	5,05 zł	19,30 zł		

Leczenie szpitalne hipokaliemii i hipomagnezemii realizowane jest w ramach grupy JGP: „K26 - zaburzenia wodno-elektrolitowe”.

Tabela 55.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 619,55 zł

Podsumowanie kosztów leczenia hipomagnezemii i hipokaliemii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Hipokaliemia			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
	Suplementacja potasu	5,05 zł	14,25 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1 619,55 zł	1 619,55 zł
Łączny koszt uwzględniający 10% pacjentów hospitalizowanych		271,00 zł	285,26 zł
Hipomagnezemia			
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	1 619,55 zł	1 619,55 zł

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Łączny koszt uwzględniający 5% pacjentów hospitalizowanych	184,98 zł	184,98 zł

Zmęczenie

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów ze zmęczeniem ograniczone jest w większości przypadków do interwencji niefarmakologicznych – aktywizacji ruchowej, wsparcia psychologicznego itp. Stosowane w niektórych przypadkach preparaty takie jak metylofenidat 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 chorób jamy brzusznej.

Tabela 57.
Hospitalizacja – zmęczenie

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
F42 - Duże zabiegi jamy brzusznej	8 366,08 zł	20 420
F46 - Choroby jamy brzusznej	1 668,70 zł	96 824
Średnia	2 835,16 zł	

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

Tabela 58.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2 835,16 zł	2 835,16 zł
Łączny koszt uwzględniający 5% pacjentów hospitalizowanych		245,76 zł	245,76 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: „C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa”.

Tabela 59.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – *mucositis*

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	975,27 zł

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

Tabela 60.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – *mucositis*

Kategoria		NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie ambulatoryjne	Konsultacje	104,00 zł	104,00 zł
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	975,27 zł	975,27 zł
Łączny koszt uwzględniający 10% pacjentów hospitalizowanych		201,53 zł	201,53 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 61).

Tabela 61.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – zator płucny

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji
D16 - Zator płucny	4 669,05 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 zdarzeń niepożądanych przypisana została odpowiednia procedura z katalogu świadczeń szpitalnych. Ze względu na brak

danych o częstotliwości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie przyjęto, że koszt leczenia reakcji związanych z infuzją to średnia wartość hospitalizacji grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2016 rok) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku [31] (Tabela 62). W przypadku żywienia dojelitowego założono, że terapia trwa 5 dni. Koszt zastosowania żywienia dojelitowego wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 129/2016/DSOZ z dnia 30 grudnia 2016r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [27] (Tabela 63). Jako grupę JGP właściwą do rozliczenia hospitalizacji związanej z żywieniem dojelitowym wskazano grupę K27A – Zaburzenia odżywienia > 17 r.ż.

Tabela 62.
Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – reakcje związane z infuzją

Grupa JGP	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
D10E - Dychawica oskrzelowa >65r.ż.	3 496,26 zł	4 482
D10F - Dychawica oskrzelowa <66r.ż.	2 462,96 zł	10 894
E77 - Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	2 953,54 zł	48 634
J39 - Duże choroby dermatologiczne	1 684,10 zł	30 286
S33 – Choroby alergiczne > 17 r.ż.	761,59 zł	26 668
K27A – Zaburzenia odżywienia > 17 r.ż.	2 820,88 zł	32 825
Średnia	2 276,20 zł	

Tabela 63.
Żywienie dojelitowe

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów	Cena punktu	Liczba dni hospitalizacji	Koszt NFZ
5.53.01.0000006	Żywienie dojelitowe	2	52 zł	5	520,00 zł ^a

Łączny koszt leczenia reakcji związanych z infuzją zamieszczono poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – reakcje związane z infuzją

Kategoria	NFZ	NFZ + pacjent
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	2 276,20 zł
	Żywienie dojelitowe	520,00 zł
Łączny koszt uwzględniający 50% pacjentów hospitalizowanych	1 398,10 zł	1 398,10 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV uwzględnionych w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podsumowanie

Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Neutropenia	1 382,04 zł	1 382,04 zł
Toksyczność skórna	335,60 zł	349,25 zł
Biegunka	512,67 zł	516,45 zł
Toksyczność neurologiczna	316,57 zł	323,05 zł
Hipokaliemia	271,00 zł	285,26 zł
Zmęczenie	245,76 zł	245,76 zł
Mucositis	201,53 zł	201,53 zł
Hipomagnezemia	184,98 zł	184,98 zł
Zator płucny	4 669,05 zł	4 669,05 zł
Gorączka neutropeniczna	1 972,00 zł	1 994,30 zł
Reakcje związane z infuzją	1 398,10 zł	1 398,10 zł

3.6.5. Resekcja przerzutów

Koszty operacji resekcji przerzutów raka jelita grubego określono jako średnią ważoną wartość hospitalizacji (zaczepniętych ze Statystyk JGP [31]) poszczególnych 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 przeprowadzonych hospitalizacji dla pacjentów z wtórnym nowotworem wątroby lub płuc w obrębie konkretnych grup zabiegowych w roku 2016 (Tabela 66).

Tabela 66.
Hospitalizacja – resekcja przerzutów

Kod JGP	Kod produktu	Nazwa	Średnia wartość hospitalizacji (2016 rok)	Liczba wystąpień – resekcja przerzutów
G01	5.51.01.0007001	Rozległe zabiegi wątroby	16 494,81zł	404
G11	5.51.01.0007011	Kompleksowe zabiegi wątroby	9 814,99 zł	918
G12	5.51.01.0007012	Duże zabiegi wątroby	3 752,08 zł	44
G13	5.51.01.0007013	Średnie zabiegi wątroby	2 816,38 zł	21
G14	5.51.01.0007014	Małe zabiegi wątroby	467,65 zł	52
D01	5.51.01.0004001	Złożone zabiegi klatki piersiowej	24 106,61 zł	95
D02	5.51.01.0004002	Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	16 995,60 zł	563
D28	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	3 857,25 zł	2349
Średnia			8 287,00 zł	

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 [41, 42]. Nie uzyskano bezpośredniego dostępu do wskazanych danych, pomimo to zdecydowano się wykorzystać je w obliczeniach.

Odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym oszacowano na podstawie danych z umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na okres styczeń-czerwiec 2017 r. [43]. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [43] oraz zarządzenia Prezesa NFZ [44].

Wartość jednostkową i sumaryczny koszt świadczeń dla terapii u schyłku życia pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Postępowanie terapeutyczne u schyłku życia pacjenta – koszty opieki hospicyjnej

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	320,86 zł	3 425 546	56,91%	19	6 096,33 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	51,74 zł	2 593 766	43,09%	56,2	2 907,76 zł
Średni koszt				4 722,35 zł	

3.6.7. Terapia BSC

Świadczenia, jakie zakwalifikować można jako leczenie BSC, nie są precyzyjnie określone [45, 46]. 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).

Koszty stosowania leków przeciwbólowych oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w portalu IkarPro [25] w oparciu o wartość DDD (LDD) przyjęte dla poszczególnych substancji. W oparciu o te wartości, liczbę zrefundowanych DDD (LDD) w 2016 r., kwotę refundacji NFZ w 2016 r. oraz koszty

poniesione w 2016 r. przez pacjentów w związku z zażywaniem analizowanych leków oszacowano średni koszt (zarówno NFZ, jak też pacjentów) leków przeciwbólowych (buprenorfina, fentanyl, morfina) oraz średni koszt leków stosowanych w leczeniu bólu przebijającego (preparaty fentanylu o szybkim uwalnianiu). Średni koszt DDD (LDD) terapii przeciwbólowej oszacowano jako średni koszt analizowanych w niniejszej analizie leków przeciwbólowych ważony liczbą sprzedanych DDD (LDD) w 2016 r. Przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują podstawowe preparaty przeciwbólowe, a 5% pacjentów dodatkowo korzysta z leków dedykowanych terapii bólu przebijającego.

Przyjęto, że terapia wspomagająca leczenie przeciwbólowe prowadzona będzie z zastosowaniem jednego z 2 sterydów do stosowania ogólnego – deksametazonu lub triamcinolonu w dawce równej 1 DDD na dzień. Średni koszt DDD oszacowano na podstawie danych zawartych w portalu IkarPro [25] jako średni koszt DDD (NFZ oraz pacjenta) analizowanych preparatów ważony sprzedażą DDD w okresie 03.2016-02.2017.

W obliczeniach założono ponadto, że pacjenci w linii BSC korzystają z opieki ambulatoryjnej w zakresie jednej konsultacji na cykl, z tym 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 [47]. Wycenę punktu NFZ oszacowano na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach [43] jako średnia wartość punktu z umów jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2017 r. ważona wielkością poszczególnych kontraktów.

Wykaz leków uwzględnionych w terapii BSC zamieszczono w aneksie (rozd. A.4), natomiast podsumowanie kosztów terapii BSC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Terapia BSC – koszty na cykl leczenia

Kategoria kosztowa	Koszt na cykl		Odsetek pacjentów	
	NFZ	NFZ + pacjent		
Farmakoterapia	Leki przeciwbólowe – podstawowe	58,45 zł	69,06 zł	100%
	Leki przeciwbólowe – ból przebijający	927,47 zł	937,35 zł	5%%
	Kortykosteroidy	12,66 zł	23,24 zł	50%
Średni ważony koszt farmakoterapii		111,16 zł	127,54 zł	-
Świadczenia	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*	34,96 zł	34,96 zł	50%
	Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy*	74,91 zł	74,91 zł	50%
Średni ważony koszt świadczeń		54,93 zł	54,93 zł	-
Razem		166,09 zł	182,48 zł	-

a) przyjęto, że koszt 1 punktu w opiece ambulatoryjnej wynosi 9,99 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Oceny opłacalności schematu PMAB + FOLFOX w porównaniu ze schematem FOLFOX stosowanymi w I linii terapii mCRC u pacjentów z genami RAS bez mutacji (typ dziki) dokonano z wykorzystaniem kohortowego modelu markowa stworzonego z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę RTI Health Solutions.

Struktura modelu (Rysunek 1) 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.

4.1. Założenia

Metodyka

- Rozwój mCRC modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu markowa, w którym długość cyklu wynosi 2 tygodnie.
- Horyzont czasowy analizy wynosi 20 lat (horyzont dożywności, biorąc pod uwagę specyfikę rozważanej jednostki chorobowej).
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z mCRC z potwierdzonym prawidłowym stanem genu RAS, wcześniej nieleczeni z powodu mCRC.
- Dawkowanie ocenianych leków ustalone zostało na podstawie protokołu badania PRIME. Dawkowanie to jest zgodne z projektem programu lekowego dla I linii leczenia mCRC panitumumabem [14] oraz obowiązującego programu lekowego leczenia mCRC powyżej II linii: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” [4].
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii I linii uwzględniono możliwość stosowania kolejnych linii leczenia.
- Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, że próg opłacalności wynosi 130 002 zł.

Charakterystyka populacji

- Dane dotyczące masy ciała pacjentów zaczerpnięto z badania PRIME.
- Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na poziomie 1,80 m² na podstawie danych GUS o średnim wzroście oraz masy ciała oszacowanej na podstawie badania PRIME.

Przebieg choroby z uwzględnieniem stosowanego leczenia

- Pacjenci włączani do modelu znajdują się w stanie wolnym od progresji i rozpoczynają terapię I linii z wykorzystaniem jednego z uwzględnionych w analizie schematów terapeutycznych – panitumumab + FOLFOX lub FOLFOX.

- Pacjenci poddawani są terapii I linii do chwili wystąpienia progresji choroby, zaniku przerzutów umożliwiającego przeprowadzenie zabiegu metastazektomii, lub zgonu. Dodatkowo uwzględniane jest przerywanie terapii I linii z powodu ciężkiej toksyczności leczenia. Pacjenci w takim przypadku pozostają w stanie wolnym od progresji do chwili wystąpienia progresji.
- W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii I linii włączana jest terapia II linii – leczenie aktywne lub BSC. Częstość stosowania poszczególnych schematów leczenia ustalona została na podstawie danych z badania PRIME.
- Leczenie aktywne w II linii terapii prowadzone jest 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.
- Częstość wykonywania metastazektomii (u pacjentów poddawanych terapii I linii) ustalono na podstawie danych z badania PRIME. Założono, że zabieg wykonywany jest 16 tygodni po rozpoczęciu terapii (na podstawie Merck Serono 2009 [13]).
- W przypadku gdy zabieg metastazektomii jest skuteczny pacjenci przenoszeni są do stanu wolnego od choroby i znajdują się w tym stanie do chwili wystąpienia nawrotu choroby. W stanie tym pozostają do chwili wystąpienia zgonu.
- W przypadku gdy zabieg metastazektomii jest nieskuteczny pacjenci powracają do stanu „wolny od progresji” i pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji (zabieg metastazektomii pozostaje w tym przypadku bez wpływu na przebieg choroby).

Efektywność i bezpieczeństwo

- Dane o efektywności ocenianych interwencji (OS i PFS w przypadku ich zastosowania) i ich bezpieczeństwie uzyskano z badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa przejść do progresji choroby oraz zgonu dla pacjentów poddawanych terapii I linii wyznaczone są w oparciu o najlepiej dopasowane parametryczne krzywe dla PFS i OS (oddzielnie dla każdej z ocenianych interwencji) wyznaczone na podstawie danych z badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa przejść do progresji choroby dla pacjentów poddawanych terapii kolejnych linii wyznaczone są w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia dla PFS, przy założeniu rozkładu wykładniczego, na podstawie danych z badań klinicznych.
- Skuteczność metastazektomii ustalono na podstawie wyników badania PRIME.
- Prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby oraz zgonu po skutecznym zabiegu metastazektomii wyznaczone są w oparciu o najlepiej dopasowane parametryczne krzywe dla PFS i OS wyznaczone na podstawie danych z badania Adam 2004.
- Uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu III i IV związanych ze stosowaniem terapii I linii (i ich wpływ na czas trwania terapii I linii oraz koszty związane z

postępowaniem wdrażanym w przypadku ich wystąpienia). Odpowiednie dane zaczerpnięto z badania PRIME.

Użyteczności

- Dla terapii pierwszej linii przyjęto średnie wartości użyteczności z okresu od początku badania do progresji (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.

Koszty

- Uwzględniono koszty ponoszone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta.
- Uwzględniono koszty nabycia leków i ich podania (I i II linia terapii), koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia III/IV, koszty metastazektomii, koszty leczenia u schyłku życia oraz koszty terapii BSC. Koszty jednostkowe leków refundowanych stosowanych w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub w ramach leczenia podtrzymującego przyjęto z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 26 kwietnia 2017 roku [4]. Koszty jednostkowe świadczeń szpitalnych, ambulatoryjnych i świadczeń opieki paliatywnej właściwych dla poszczególnych stanów modelu określono zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ. Zużycie świadczeń w poszczególnych stanach modelu przyjęto na podstawie publikacji opisujących leczenie pacjentów z nowotworami, odnalezionych danych statystycznych i założeń własnych.
- Koszty leków (PMAB i BEV) przyjęto zgodnie z obowiązującą w czerwcu 2017 wyceną substancji czynnych finansowanych w ramach PL. Cenę pozostałych substancji (wchodzących w skład schematów chemioterapii) przyjęto na podstawie katalogu chemioterapii z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 26 kwietnia 2017 roku.

4.2. Zasada działania

Model symulacyjny zbudowany na potrzeby niniejszej analizy jest kohortowym modelem markowa o długości cyklu wynoszącej 2 tygodnie. W modelu wyodrębniono 7 stanów, w których w trakcie trwania symulacji znaleźć może się pewna część symulowanej kohorty pacjentów:

- „Wolny od progresji” – stan, w którym znajdują się pacjenci na początku symulacji (poddawani terapii I linii), w późniejszym okresie mogą się w nim znaleźć również pacjenci po metastazektomii (w przypadku, gdy zabieg jest nieskuteczny),

- „Metastazektomia” – stan, w którym znajdują się pacjenci zakwalifikowani do resekcji przerzutów (przejście możliwe jedynie ze stanu „Wolny od progresji”), czas pozostania w stanie równy 0,
- „Wolny od choroby po metastazektomii” oraz „Progresja choroby: nawrót po resekcji” – stany, w których znaleźć się mogą pacjenci poddani metastazektomii,
- „Progresja choroby: aktywna terapia kolejnej linii” – stan, w którym mogą znaleźć się pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po I linii leczenia,
- „Progresja choroby: terapia BSC” – stan, w którym mogą znaleźć się pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po I lub kolejnej linii leczenia,
- „Zgon” – stan absorbujący, do którego możliwe jest przejście ze wszystkich stanów modelu z wyjątkiem stanu „Metastazektomia”.

Prawdopodobieństwa przejść do stanu „Zgon” wyznaczone są w oparciu o wybrane (najlepiej dopasowane) krzywe przeżycia całkowitego (OS) z wykorzystaniem następującego równania:

$$P_t = 1 - OS_t \div OS_u,$$

gdzie OS oznacza przeżycie całkowite, P – prawdopodobieństwo przeżycia, t – czas określający bieżący cykl w modelu, u – czas określający poprzedni cykl w modelu.

Ponieważ PFS uwzględnia zgon jako zdarzenie reprezentujące progresję choroby, przy kalkulacji prawdopodobieństw przejść w modelu prawdopodobieństwa wystąpienia progresji są pomniejszane o prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu (uwzględnione niezależnie) w każdym cyklu. W związku z tym prawdopodobieństwa przejść do stanów reprezentujących progresję choroby wyznaczone są przy pomocy następującego wzoru:

$$P_t = 1 - (PFS_t - OS_t) \div (PFS_u - OS_u),$$

gdzie OS oznacza przeżycie całkowite, P – prawdopodobieństwo wystąpienia progresji, PFS – przeżycie wolne od progresji, t – czas określający bieżący cykl w modelu, u – czas określający poprzedni cykl w modelu.

Prawdopodobieństwa przejść do stanu „Progresja choroby: aktywna terapia kolejnej linii” w każdym cyklu wyznaczone są jako iloczyn prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz odsetka pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w II linii terapii. Analogicznie, prawdopodobieństwa przejść do stanu „Progresja choroby: terapia BSC” w każdym cyklu wyznaczone są jako iloczyn prawdopodobieństwa wystąpienia progresji oraz odsetka pacjentów otrzymujących BSC w II linii terapii (1 – odsetek pacjentów otrzymujących w II linii terapii aktywne leczenie).

Szczegółowy opis zasad przejść pomiędzy stanami w modelu opisano w rozdziale 4.1.

W każdym cyklu modelu pacjentom naliczane są użyteczności oraz koszty związane ze stanem zdrowia w jakim znajdują się pacjenci oraz prowadzonym leczeniem.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto opcje, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 69).

Tabela 69.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, populacji przyjętej w modelu oraz komparatorów.
Model Structure	Prezentacja graficzna struktury modelu markowa zaimplementowanego w analizie, informacje na temat źródeł danych dla prawdopodobieństw przejścia.
Model Instructions	Prezentacja przeznaczenia każdego arkusza w modelu.
Model Settings	Arkusz umożliwiający zmianę domyślnych wartości ogólnych parametrów modelu.
PFS and OS Inputs	Arkusz zawierający parametry związane z projekcją PFS i OS.
Drug Cost Inputs	Zestawienie kosztów związanych z nabyciem leków, dane dotyczące zużycia leków.
Other Medical Cost Input	Zestawienie pozostałych kosztów medycznych.
Subsequent Therapy Inputs	Arkusz pozwalający określić częstość stosowania poszczególnych terapii kolejnych linii oraz dane związane z zastosowanym leczeniem kolejnej linii.
Resection Inputs	Arkusz zawierający dane związane z przeprowadzeniem resekcji.
Utility Weight Inputs	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Results	Zestawienie podstawowych wyników modelu.
PSA Inputs	Arkusz zawierający dane pozwalające określić parametry niepewności dla PSA.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Cost Calcs	Arkusz zawierający obliczenia związane z kosztami nabycia leków i kosztami kolejnych linii leczenia.
Curve Calcs Resection	Arkusz zawierający obliczenia dla dopasowania krzywych PFS i OS dla pacjentów poddanych resekcji
Curve Calcs Pmab+FOLFOX	Arkusze zawierające obliczenia dotyczące zmian PFS i OS w czasie zastosowane do przedstawienia graficznego krzywych PFS i OS w arkuszu <i>PFS and OS Inputs</i> .
Curve Calcs FOLFOX Alone	
Markov Pmab+FOLFOX	Zestawienie danych i przeliczeń dla modelu markowa, koszty i wyniki zdrowotne dla poszczególnych schematów leczenia.
Markov FOLFOX Alone	
PSA Iterations	Arkusz zawierający obliczenia dla każdej iteracji przeprowadzonej w ramach PSA.
PSA Calcs	Arkusz zawierający podsumowanie obliczeń przeprowadzanych w ramach PSA.
Model Mechanics	Arkusz prezentujący wartości parametrów wykorzystywanych w procesie modelowania.

W modelu wyróżniono cztery typy arkuszy: opisowe, z danymi wejściowymi, wynikowe oraz obliczeniowe. Użytkownik może modyfikować jedynie arkusze z danymi wejściowymi. Zmiany w arkuszach wynikowych oraz w arkuszach obliczeniowych mogą skutkować niepoprawnym działaniem modelu, a w rezultacie prowadzić do błędnych wniosków dotyczących opłacalności stosowania ocenianych leków.

Arkusze umożliwiające wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy zostały podzielone wg odpowiednich kategorii danych uwzględnionych w modelu:

- *Model Settings* - umożliwia zmianę założeń odnośnie stóp dyskontowych, progu opłacalności, liczby iteracji w PSA, perspektywy oraz wariantów analizy wrażliwości, pozwala przywrócić ustawienia domyślne.
- *PFS and OS Inputs* - umożliwia wybór rozkładu dopasowanego do krzywych PFS i OS dla terapii stosowanych w I linii leczenia.
- *Drug Cost Inputs* – umożliwia ustalenie sposobu naliczania kosztów leków, ceny leków, liczby fiolek na podanie, metody szacowania liczby cykli leczenia oraz średniej liczby cykli.
- *Other Medical Cost Inputs* – umożliwia ustalenie kosztów: testów na EGFR i RAS, podania leków, wizyt lekarskich i monitorowania, a także ustalenie zapadalności na choroby związane z toksycznym działaniem leków i koszty z tym związane. Daje możliwość ustalenia kosztów związanych z resekcją oraz kosztu naliczanego jednorazowo na koniec życia.
- *Subsequent Therapy Inputs* – umożliwia ustalenie odsetka pacjentów otrzymujących aktywne leczenie, chemioterapię lub BSC po progresji choroby, pozwala ustalić medianę PFS, średnią liczbę cykli i koszty toksyczności dla kolejnych linii leczenia, a także koszt BSC na cykl.
- *Resection Inputs* – umożliwia ustalenie prawdopodobieństwa wykonania resekcji, prawdopodobieństwa przeprowadzenia skutecznej resekcji oraz czasu do resekcji. Daje możliwość wyboru rozkładu stosowanego do PFS i OS dla chorych po resekcji.
- *Utility Weight Inputs* – umożliwia ustalenie wartości użyteczności dla wyróżnionych stanów zdrowia, daje możliwość wyboru metody uwzględnienia użyteczności zgodnie z leczeniem lub bez podziału na stosowane schematy leczenia.
- *PSA Inputs* – umożliwia ustalenie wartości określających parametry niepewności dla PSA.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[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 text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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]	[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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 celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano analizy, w których prezentacja wyników pozwalała na przeprowadzenie porównania: Dos Santos 2015, Finek 2015, Graham 2014 oraz Rivera 2017. Wszystkie powyższe analizy porównują PMAB+FOLFOX vs. BEV + FOLFOX, zatem możliwe jest porównanie tylko wyłącznie wyników QALY dla schematu PMAB + FOLFOX.

W publikacja Dos Santos 2015 będącą analizą ekonomiczną porównano schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV + FOLFOX w leczeni I linii CRC. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 3% dla kosztów i efektów.

Tabela 88.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Dos Santos 2015	
PMAB	dożywotni	3%	QALY	2,572	

Publikacja Dos Santos 2015 dostępna jest jedynie w formie abstraktu, nie ma możliwości określenia przyczyn różnic w wynikach.

W publikacja Finek 2015 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV + FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 4% dla kosztów i efektów.

Tabela 89.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Finek 2015

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Finek 2015	
PMAB	dożywotni	3%	QALY	2,752	

Publikacja Finek 2015 dostępna jest jedynie w języku czeskim (podstawowe informacje zaczerpnięte z abstraktu w języku angielskim), nie ma możliwości określenia przyczyn różnic w wynikach.

W publikacja Graham 2014 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV + FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 4% dla kosztów i efektów.

Tabela 90.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Graham 2014	
PMAB	dożywotni	3%	QALY	2,68	

W publikacja Rivera 2017 porównuje schemat PMAB+FOLFOX vs. BEV + FOLFOX w I linii leczenia. Wartości stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 3% dla kosztów i efektów.

Tabela 91.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Rivera 2017	
PMAB	dożywotni	3%	QALY	2,753	

W przypadku publikacji Graham 2014 i Riviera 2017 panitumumab podawano w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX6, zatem różną niż w rozważanej analizie. Nie można stwierdzić czy jest to przyczyną rozbieżności w wynikach.

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. W celu odnalezienia takich badań dokonano przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [48]) zgodnie ze strategią przedstawioną w rozdziale A.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. Nie uwzględniono również danych z badań azjatyckich. W pierwszej kolejności poszukiwano badań które zostały przeprowadzone w populacjach odpowiadających populacji docelowej niniejszej analizy. Ze względu na brak takich

badan uwzględniono publikacje opisujące dane związane z przeżyciem pacjentów z mCRC (stadium IV zaawansowania choroby, stan D wg klasyfikacji Dukesa). Należy mieć na uwadze, że zgodnie z odnalezionymi informacjami należy mieć na uwadze, że obecność genów RAS bez mutacji może mieć istotny wpływ na długość przeżycia całkowitego [49, 50].

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia chorych jest czas w jakim rozpoczęto leczenie. Wyniki badań, w których analizowano przeżycie pacjentów w podgrupach wyróżnionych ze względu na lata diagnozy wskazują, że na przestrzeni lat ma miejsce wzrost przeżywalności chorych ze zdiagnozowanym mCRC [51–54]. Z tego względu w ramach walidacji uwzględniono dane z badań, w których diagnozy u chorych dokonano po roku 2000. Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej nie uwzględniono danych z badań, w których wszyscy pacjenci w I linii terapii byli kwalifikowani do schematów leczenia zawierających bewacyzumab, ze względu na brak refundacji tego leku w I linii terapii. Jeżeli wyniki w zakresie przeżycia dla jednego rejestru / państwa opisano w więcej niż jednej publikacji, do analizy włączono publikację opisującą najbardziej aktualne dane.

W oparciu o opisane powyżej kryteria finalnie w procesie walidacji zewnętrznej uwzględniono 7 badań. Raportowane w nich wyniki oraz ich krótka charakterystyka znajduje się w poniżej tabeli. Dane ze wszystkich publikacji, za wyjątkiem van Steenbergen 2010 oraz Lai 2016 zostały sczytane z wykresów.

Tabela 92.
Wyniki badań dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia w oparciu o dane z rejestrów

Badanie	Państwo	Populacja ^a	Liczebność / podgrupa ^b	Okres diagnozy	1-roczne OS	5-letnie OS
Ahmadi 2015 [55]	Nowa Zelandia	CRC, chorzy z krajowego rejestru nowotworów	3 224 z mCRC	2000-2012	60,86% ^c	12,49% ^c
Lai 2016 [56]	USA	CRC, chorzy z rejestru SEER	dwie grupy (rasa biała i czarna) po 983 w stadium IV	1998-2009	ok. 45-50% ^d	9,9-12,7% ^e
Marschner 2015 [50]	Niemcy	mCRC, chorzy z krajowego rejestru nowotworów jelita grubego	430 – oksaliplatyna 175 - irynotekan	2006-2012	77,72% 70,00%	17,81% ^f 16,20% ^g
Razenberg 2016a [57]	Holandia	CRC, przerzuty metachroniczne, chorzy z rejestru Eindhoven	176 – chem. bez BEV 185 – chem. z BEV	2003-2008	55,15% ^c 72,84% ^c	- -
van Steenbergen 2010 [58]	Holandia	CRC, chorzy z krajowego rejestru nowotworów	20 660 w IV stadium	1989-2006	-	6,00%
Wong 2016 [52]	Australia Płd.	mCRC, chorzy z rejestru TRACC	926	2009-2014	75,34% ^c	8,48% ^c
Tomita 2016 [53]	Australia Płd.	mCRC, chorzy z rejestru SACCR	1 464	2006-06.2009	52,73%	13,98%
			1 844	07.2009-2014	59,95%	21,46%

a) populacja uwzględniona w badaniu; b) liczebność populacji dla której zebrano dane na potrzeby walidacji zewnętrznej; c) uśrednione dane z więcej niż jednej podgrupy, d) ze względu na sposób prezentacji danych nie udało się odczytać dokładnych wartości z wykresu, e) w zależności od przyjętej metody dopasowania porównywanych podgrup w badaniu, f) dane dla 58 miesiąca, g) 0% w 62 miesiącu

Celem badania Ahmadi 2015 [55] była ocena zależności pomiędzy liczbą przerzutów do węzłów chłonnych a przeżyciem chorych z nowotworem jelita grubego. Dane dotyczące charakterystyki

pacjentów pochodzą z krajowego rejestru nowotworów. Ponadto w analizie przeżycia wykorzystano również dane z bazy danych krajowego Ministerstwa Zdrowia. Badaniem objęto ponad 14 tys. chorych, z czego 3,2 tys. w momencie jego rozpoczęcia znajdowało się w IV stadium zaawansowania choroby.

W publikacji Lai 2016 [56] przedstawiono wyniki badań zebranych w ramach amerykańskiego programu NCI SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) dotyczące porównania charakterystyki, sposobów leczenia oraz przeżycia chorych z CRC rasy białej lub czarnej. Dla 5-letniego przeżycia chorych z zaawansowanym CRC (stadium IV choroby) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami.

W pracy Marschner 2015 [50] wykorzystano dane z niemieckiego rejestru nowotworów jelita grubego (*Tumorregister Kolorektales Karzinom*). Zebrano dane od 605 pacjentów z mCRC którzy otrzymali leczenie za pomocą schematów chemioterapii opartych na: fluorouracyl + irynotekan lub fluorouracyl + oksaliplatyna. Żaden z pacjentów w I. linii leczenia nie otrzymał panitumumabu, bewacyzumabu oraz cetuksymabu. Zgodnie z metodyką badania, w momencie rozpoczęcia chemioterapii wszyscy chorzy znajdowali się w stadium IV zaawansowania.

W van Steenbergen 2010 [58] 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.

Kolejnymi publikacjami w ramach których analizowano przeżycie chorych z rakiem jelita grubego w Holandii są prace Razenberg 2016a [57], Razenberg 2016b [59] oraz Thomassen 2013 [60]. W pracach tych zbierano dane od pacjentów z nowozdiagnozowanym przerzutowym nowotworem zarejestrowanych w *Eindhoven Cancer Registry*. Ze względu na prawdopodobne uwzględnienie tych samych pacjentów w ramach walidacji wykorzystano dane z publikacji Razenberg 2016a. W pracy tej uwzględniono dane od 361 chorych z mCRC zdiagnozowanych w latach 2003-2008 oraz zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią. W ramach analizy danych porównano m.in. przeżycie pacjentów stosujących chemioterapię paliatywną w schematach z/bez bewacyzumabu.

W publikacji Tomita 2016 [53] przedstawiono dane dotyczące przeżycia chorych ze zdiagnozowanym przerzutowym nowotworem jelita grubego w latach 2006-2014 oraz zarejestrowanych w rejestrze SACCR (*South Australian Colorectal Cancer Registry*). Celem badania było m.in. porównanie przeżywalności chorych w dwóch różnych okresach, przed oraz po czerwcu 2009 r. Punkt ten został wybrany przez autorów publikacji jako data przed/po której była szeroka dostępność do nowych leków możliwych do stosowania w chemioterapii (panitumumab, cetuksymab, bewacyzumab). Innymi odnanionymi publikacjami (nieuwzględnionymi w procesie walidacji a włączone do analizy na poziomie pełnych tekstów) w których przedstawiono dane z tego rejestru są prace: Luke 2005 [54], Neo 2011 [61] oraz Roder 2015 [51].

W pracy Wong 2016 [52] przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z innego australijskiego rejestru (TRACC, *Treatment of Recurrent and Advanced Colorectal Cancer*), do którego począwszy od 2009 r. włączani są chorzy z mCRC rozpoczynający I linię leczenia chemioterapii paliatywnej. Ograniczeniem wniosku na podstawie wyników tego badania może być fakt, że ok. 68% chorych otrzymało leczenie za pomocą schematu z dodatkowym bewacyzumabem.

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 [9]). Roczne oraz 5-letnie OS wprowadzane do modelu prezentuje Tabela 93.

Tabela 93.
Dane dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia wprowadzone do modelu

Schemat leczenia	1-roczne OS	5-letnie OS
Panitumumab + FOLFOX	76,61%	16,80%
FOLFOX	71,68%	9,23%

Odnalezione dane z rejestrów nowotworów wskazują na dużą rozbieżność wyników dotyczących rocznych i 5-letnich przeżyć pacjentów z mCRC (roczne przeżycie waha się od 45%–77,72%, 5-letnie od 6%–21,46%). Dane na temat „krótkoterminowego” przeżycia wykazują dużą rozbieżność, należy jednak zauważyć, że najbardziej aktualne dane (pacjenci zdiagnozowani po 2005 roku), z wyjątkiem publikacji Tomita 2016, wskazują na roczne przeżycie wyższe niż 70%, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy. Trudno określić powód niższego przeżycia pacjentów w publikacji Tomita 2016, należy też zauważyć, że na tyle innych badań w publikacji tej jest relatywnie wysokie 5-letnie przeżycie w porównaniu do przeżycia rocznego.

Zakres wyników dotyczących 5-letniego OS raportowanych w odnalezionych badaniach (poza wykluczonymi wcześniej badaniami Innos 2012 [62] i Scheiden 2003 [63]) obejmuje przedział od 6% do 21,46%, podczas gdy zgodnie z dopasowanym rozkładem Weibulla dla krzywej przeżycia, w modelu wartości te wynoszą 9,23% lub 16,80% (w zależności od schematu leczenia). Dane z modelu są więc zbliżone do wyników uzyskiwanych w innych badaniach klinicznych. Badanie van Steenberg 2010 raportuje 5-letnie przeżycie dla 6% pacjentów z stadium IV CRC, pacjenci w tym badaniu zdiagnozowani byli w latach 1989-2006, jest to długi okres czasu, co ze względu na rozwój medycyny może mieć wpływ na niski wynik.

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, zdarzeń 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 ekonomiczny oceniono pod kątem adekwatności do warunków polskich. Schematy leczenia stosowane w badaniu PRIME (BEV+FOLFIRI, anty-EGFR+FOLFIRI, FOLFIRI) odbiegają od tych refundowanych w Polsce na tym etapie leczenia (refundowana tylko chemioterapia i BEV + FOLFOX). Z drugiej strony, modelowanie efektów zdrowotnych na podstawie PRIME wymaga przypisania uzyskiwanym efektom adekwatnych kosztów. Wobec powyższego analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z leczeniem jakie było stosowane u pacjentów z badania PRIME, mając świadomość ograniczonego wnioskowania o opłacalności terapii I linii w warunkach polskich na podstawie tak uzyskanych wyników.

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 zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono ponadto koszty metastazektomii i leczenia u schyłku życia. Koszty ustalono zgodnie z wyceną świadczeń obowiązujących w czerwcu 2017 roku. [REDACTED]

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 0,821 (PMAB+FOLFOX) lub 0,811 (FOLFOX) – na podstawie badania PRIME. Dla progresji choroby: 0,782 (kolejne leczenie aktywne) lub 0,681 (BSC), a dla resekcji przerzutów: 0,817 (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 130 002 zł.

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

[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 text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników badania PRIME poprzez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, efekty kliniczne terapii modelowano w oparciu o wyniki tego badania, konsekwentnie przypisując koszty schematów stosowanych w PRIME. Takie podejście nie oddaje w pełni zakresu terapii dostępnych w Polsce, gdyż niektóre ze schematów stosowanych w PRIME nie są refundowane. W dostosowywanym modelu nie było możliwości wiarygodnej oceny opłacalności schematów refundowanych w Polsce. Przyjęte podejście dotyczące oceny opłacalności PMAB + FOLFOX wyłącznie na podstawie PRIME jest podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy.
- 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 był 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. Wartości raportowane w odnalezionych publikacjach są względnie wysokie (0,81-0,82), a zmiany użyteczności z tytułu postępu choroby – niskie. Różnica pomiędzy średnią użytecznością w okresie do progresji dla pierwszej i drugiej linii leczenia wynosi 0,03–0,04, a między użytecznością drugiej linii i BSC: 0,10. Przyjęcie tak niewielkich spadków użyteczności z tytułu progresji choroby prawdopodobnie prowadzi do niedoszacowania korzystnego wpływu PMAB. W alternatywnym źródle dany spadek użyteczności z tytułu progresji z I do II linii wynosił aż 0,2 (wartość uwzględniona w analizie wrażliwości)
- 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 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych interwencji naliczone zostały jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia. Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii. Niemniej jednak koszty zdarzeń 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.

Dane dotyczące schematów leczenia stosowanych w II linii terapii mCRC w badaniu PRIME (również dane uwzględnione w oryginalnej wersji modelu) oraz możliwości stosowania poszczególnych schematów leczenia w warunkach polskich (w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii) różnią się między sobą. Przyjęcie w analizie założeń na podstawie refundowanych opcji terapeutycznych umożliwia lepsze odzwierciedlenie realnych kosztów ponoszonych w kolejnych liniach

terapii mCRC w Polsce. Z drugiej strony, efekty kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie osiągnięte zostały przy zastosowaniu schematów leczenia jak w badaniu PRIME. Uwzględnienie w analizie schematów leczenia stosowanych w warunkach polskich (innych niż w badaniu PRIME) prowadziłoby do przypisania terapii kolejnych linii kosztów, których poniesienie jest nieadekwatne do zakładanych efektów zdrowotnych. W związku z tym w analizie uwzględniono schematy leczenia w kolejnych liniach terapii ustalone na podstawie danych z badania PRIME. W dostosowywanym modelu jest co prawda zależność czasu do progresji II linii leczenia od schematów stosowanych w tej linii leczenia, jednak zależność taka nie jest uwzględniona w przypadku modelowania przeżycia. W efekcie zmiana w modelu schematów stosowanych w II linii będzie prowadziła do uzyskania innych kosztów leczenia oraz innego czasu do progresji, jednak wyniki dotyczące oczekiwanego przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość się nie zmienią. Z tego względu modyfikacja terapii stosowanych w II linii na takie odbiegające od tego co stosowano w PRIME doprowadzi do fałszywych wyników.

Ze względu na wiele różnic w zakresie schematów stosowanych w PRIME vs opcji refundowanych w Polsce, ocena wpływu tych założeń na wyniki nie jest jednoznaczna. W PRIME po pierwszej linii PMAB+FOLFOX pacjenci mogli otrzymać BEV+FOLFIRI, FOLFIRI lub BSC. Biorąc pod uwagę terapie refundowane w Polsce, ścieżka terapeutyczna pacjentów zaczynających leczenie od PMAB+FOLFOX objęłaby prawdopodobnie FOLFIRI w drugiej linii i BSC później. Ograniczenie dostępu do droższych i skuteczniejszych schematów w drugiej linii w Polsce (refundowany jest tylko BEV+FOLFOX) spowoduje z jednej strony spadek kosztów w ramieniu PMAB+FOLFOX, lecz równocześnie z dużym prawdopodobieństwem spowoduje też spadek efektów klinicznych. Dla komparatora, w PRIME po FOLFOX możliwe było zastosowanie BEV+FOLFIRI lub EGFR+FOLFIRI lub FOLFIRI lub BSC. Zgodnie z polskim programem lekowym, terapia drugiej linii jaką mogą otrzymać pacjenci leczenia FOLFOX w I linii obejmuje wyłącznie chemioterapię (prawdopodobnie FOLFIRI). Ponadto istnieje możliwość zastosowania anty-EGFR w monoterapii w III linii. Te różnice między polskimi refundowanymi terapiami a PRIME spowodują z jednej strony spadek kosztów II linii (refundowana jest tylko chemioterapia), z drugiej strony jednak uwzględnienie aktywnego leczenia III linii spowoduje wzrost kosztów. W zakresie efektów zdrowotnych, brak możliwości zastosowania BEV lub anty-EGFR w II linii przyczyni się zapewne do pogorszenia wyników leczenia, z drugiej strony III aktywna linia leczenia może przyczynić się do ich poprawy. Wypadkowa tych wszystkich czynników przy braku odpowiednich badań klinicznych jest bardzo trudna do oszacowania. W tym kontekście ocena opłacalności PMAB+FOLFOX w I linii mCRC ma na celu ocenę opłacalności w porównaniu z pewnym standardem leczenia, który – ze względów finansowych – nie jest obecnie dostępny w Polsce.

W analizie przyjęto, że koszty nierefundowanych w Polsce schematów stosowanych w badaniu PRIME będą ponoszone przez płatnika publicznego, a nie pacjentów. Spośród terapii II linii zastosowanych w badaniu PRIME, w Polsce refundowana jest jedynie chemioterapia wg schematu FOLFIRI. W II linii mCRC jest ponadto refundowany bewacyzumab, jednak tylko w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Anty-EGFR są refundowane wyłącznie w III/IV linii leczenia. Ceny leków ustalono na poziomie cen urzędowych obowiązujących w maju 2017 roku.

11. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix (panitumumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (6.6.2017)c).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (6.6.2017)d).
5. [REDACTED]
6. [REDACTED]
7. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, i in. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2013;g; 369(11):1023–1034.
8. 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;h; 10(6):663–669.
9. 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;i; 28(31):4697–4705.
10. Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (6.6.2017)j).
11. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (6.6.2017)k).
12. [REDACTED]
13. 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> (10.10.2013)m).
14. Projekt programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Amgen Polska Sp. z o.o.
15. 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;o; 240(4):644-657-658.
16. 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;p; 105(10):1495–1502.
17. Odum 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;q; 26(2):173–181.
18. Best JH, Garrison LP, Hollingworth W, i in. Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy. *Quality of Life Research*. 2010;r; 19(3):391–400.
19. 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;s; 43(17):2487–2494.
20. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, i in. Quality of life during first-line FOLFOX4±panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. *ESMO open*. 2016;t; 1(2):e000041.
21. Graham CN, Maglinte GA, Schwartzberg LS, i in. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. *Clinical Therapeutics*. 2016;u; 38(6):1376–1391.
22. Koukakis R, Gatta F, Hechmati G, i in. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Quality of Life*

- Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation.* 2016;v; 25(10):2645–2656.
23. Wang J, Hechmati G, Dong J, i in. Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Current Medical Research and Opinion.* 2016;w; 32(3):459–465.
 24. 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;x; 28(31):4706–4713.
 25. IKAR pro. <http://ikarpro.pl/> (6.6.2017)y).
 26. Zarządzenie Nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-282017dgl,6573.html> (6.6.2017)z).
 27. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (6.6.2017)aa).
 28. Zarządzenie Nr 91/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-912016dgl,6526.html> (6.6.2017)ab).
 29. 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> (10.10.2013)ac).
 30. 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> (10.10.2013)ad).
 31. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (6.6.2017)ae).
 32. 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;af; 24(25):4129–4134.
 33. 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;ag; 6(6):318–332.
 34. e-onkologia, Akademia Medyczna we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów - wykłady z onkologii. http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf.
 35. 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;ai; 14(1):13–20.
 36. Brzeziński K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology [Polish version: Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. Patofizjologia p. 79]. *Współczesna Onkologia.* 2012;aj; 1:72–85.
 37. Krzemieniecki K. Zapobieganie i leczenie neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię -Komentarz. *Medycyna Praktyczna Onkologia.* 2009;ak; (3):79.
 38. Wolf S, Barton D, Kottschade L, i in. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer.* 2008;al; 44(11):1507–1515.
 39. Saif MW. Management of Hypomagnesemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Journal of Supportive Oncology.* 2008;am; 6(5):243–248.
 40. Franek E, Kokot F. Hipokaliemia. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006;an; 3(4):203–206.
 41. Votrient® (pazopanib) w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Analiza ekonomiczna.
 42. Erbitux® (cetuxymab) 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-cetuxymab_Erbitux/OT0289_Erbitux.pdf.
 43. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> (6.6.2017)aq).
 44. Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1162016dsoz,6540.html> (6.6.2017)ar).

45. Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. Defining Best Supportive Care. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;as; 26(31):5139–5140.
46. 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;at; 13(2):e77-82.
47. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (6.6.2017)au).
48. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (10.10.2013)av).
49. Fiala O, Buchler T, Mohelnikova-Duchonova B, i in. G12V and G12A KRAS mutations are associated with poor outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;aw; 37(5):6823–6830.
50. Marschner N, Arnold D, Engel E, i in. Oxaliplatin-based first-line chemotherapy is associated with improved overall survival compared to first-line treatment with irinotecan-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer - Results from a prospective cohort study. *Clinical Epidemiology*. 2015;ax; 7:295–303.
51. Roder D, Karapetis CS, Wattchow D, i in. Colorectal cancer treatment and survival: the experience of major public hospitals in south Australia over three decades. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2015;ay; 16(6):2431–2440.
52. Wong H-L, Lee B, Field K, i in. Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016;az; 15(2):e9–e15.
53. Tomita Y, Karapetis CS, Ullah S, i in. Survival improvements associated with access to biological agents: Results from the South Australian (SA) metastatic colorectal cancer (mCRC) registry. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;ba; 55(4):480–485.
54. 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 (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2005;bb; 17(5):372–381.
55. Ahmadi O, Stringer MD, Black MA, i in. Clinico-pathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: analysis of New Zealand Cancer Registry data. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;bc; 111(4):451–458.
56. Lai Y, Wang C, Civan JM, i in. Effects of Cancer Stage and Treatment Differences on Racial Disparities in Survival From Colon Cancer: A United States Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2016;bd; 150(5):1135–1146.
57. Razenberg LGEM, van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, i in. Bevacizumab for metachronous metastatic colorectal cancer: a reflection of community based practice. *BMC cancer*. 2016;be; 16:110.
58. van Steenberg 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;bf; 21(11):2206–2212.
59. Razenberg LGEM, Creemers G-J, Beerepoot LV, i in. Age-related systemic treatment and survival of patients with metachronous metastases from colorectal cancer. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;bg; 55(12):1443–1449.
60. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, i in. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2013;bh; 56(12):1373–1380.
61. Neo EL, Beeke C, Price T, i in. South Australian clinical registry for metastatic colorectal cancer. *ANZ journal of surgery*. 2011;bi; 81(5):352–357.
62. 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;bj; 51(4):521–527.
63. Scheiden R, Sand J, Weber J, i in. Rectal cancer in Luxembourg: a national population-based data report, 1988-1998. *BMC cancer*. 2003;bk; 3:27.
64. Cochrane Library. <http://www.cochranelibrary.com/> (6.6.2017)bl).

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC [2].....	13
Tabela 2.	Dawkowanie porównywanych interwencji.....	22
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów z dzikim genem KRAS w badaniu PRIME	27
Tabela 4.	Leki stosowane w II linii terapii – dane z badania PRIME.....	29
Tabela 5.	29
Tabela 6.	31
Tabela 7.	Leki stosowane w II linii terapii – założenia analizy	32
Tabela 8.	Wyniki porównania ryzyka względnego progresji oraz zgonu na podstawie Douillard 2013	33
Tabela 9.	Funkcje przeżycia dla rozważanych rozkładów prawdopodobieństwa	33
Tabela 10.	Parametry dopasowanych krzywych przeżycia (PFS, OS) – I linia terapii.....	34
Tabela 11.	Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla dopasowanych krzywych przeżycia PFS i OS – I linia terapii.....	37
Tabela 12.	Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii kolejnych linii – dane uwzględnione w analizie	41
Tabela 13.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych III/IV stopnia.....	41
Tabela 14.	Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutowym rakiem jelita grubego.....	42
Tabela 15.	Użyteczności mCRC w badaniach randomizowanych oceniających panitumumab	43
Tabela 16.	Wartości użyteczności raportowane w badaniu Siena 2016.....	43
Tabela 17.	Wartości użyteczności raportowane w badaniu Graham 2016	44
Tabela 18.	Użyteczności raportowane w badaniu Wang 2016.....	44
Tabela 19.	Użyteczności mCRC mierzone za pomocą metody handlowania czasem (TTO).....	45
Tabela 20.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	46
Tabela 21.	Użyteczności stanów zdrowia – analizy wrażliwości	46
Tabela 22.	47
Tabela 23.	Koszty terapii PMAB na 1 cykl.....	48
Tabela 24.	Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFOX	49
Tabela 25.	Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFOX (I linia leczenia)	49
Tabela 26.	Koszty schematów stosowanych w I linii leczenia przypadające na cykl terapii	49
Tabela 27.	Czas trwania terapii I linii – dane z badania PRIME (wartości wejściowe modelu).....	50
Tabela 28.	Cena za opakowanie bewacyzumabu (preparat Avastin®).....	51
Tabela 29.	Koszty terapii bewacyzumabem na 1 cykl.....	52
Tabela 30.	Średnia wysokość limitu finansowania i średnie ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach schematu FOLFIRI.....	52
Tabela 31.	Koszty jednego cyklu terapii schematem FOLFIRI (II linia leczenia)	53
Tabela 32.	Koszty schematów stosowanych w II linii leczenia przypadające na cykl terapii	53
Tabela 33.	Czas trwania terapii II linii w analizie	54
Tabela 34.	Diagnostyka w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”	54
Tabela 35.	Koszty oznaczeń mutacji BRAF	55
Tabela 36.	Przyjęty w analizie koszt diagnostyki w przypadku stosowania panitumumabu w ramach PL	55
Tabela 37.	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	55
Tabela 38.	Koszty podania chemioterapii.....	56
Tabela 39.	Odsetek osób wymagających hospitalizacji związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych na skutek leczenia chemioterapią	56
Tabela 40.	Porada ambulatoryjna z wiązana z chemioterapią	57

Tabela 41.	Czynniki wzrostu granulocytów – leczenie ambulatoryjne	58
Tabela 42.	Antybiotyki przyjęte w leczeniu gorączki neutropenicznej - leczenie ambulatoryjne	58
Tabela 43.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – neutropenia i gorączka neutropeniczna	59
Tabela 44.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – neutropenia i gorączka neutropeniczna	59
Tabela 45.	Antybiotyki i kortykosteroidy przyjęte w leczeniu toksyczności skórnej – leczenie ambulatoryjne.....	60
Tabela 46.	Hospitalizacja — leczenie zdarzeń niepożądanych – reakcje skórne po chemioterapii	60
Tabela 47.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – reakcje skórne.....	60
Tabela 48.	Leki przeciwbiegunkowe – leczenie ambulatoryjne	61
Tabela 49.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – biegunka	61
Tabela 50.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – biegunka	61
Tabela 51.	Leki przeciwdepresyjne lub przeciwpadaczkowe – leczenie ambulatoryjne	62
Tabela 52.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii.....	62
Tabela 53.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – neurotoksyczność chemioterapii	62
Tabela 54.	Suplementacja potasu – leczenie ambulatoryjne	63
Tabela 55.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia.....	63
Tabela 56.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hipomagnezemia i hipokaliemia	63
Tabela 57.	Hospitalizacja – zmęczenie	64
Tabela 58.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – zmęczenie.....	64
Tabela 59.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – <i>mucositis</i>	65
Tabela 60.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – <i>mucositis</i>	65
Tabela 61.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – zator płucny	65
Tabela 62.	Hospitalizacja – leczenie zdarzeń niepożądanych – reakcje związane z infuzją	66
Tabela 63.	Żywnienie dojelitowe	66
Tabela 64.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – reakcje związane z infuzją	66
Tabela 65.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – podsumowanie.....	67
Tabela 66.	Hospitalizacja – resekcja przerzutów	67
Tabela 67.	Postępowanie terapeutyczne u schyłku życia pacjenta – koszty opieki hospicyjnej.....	68
Tabela 68.	Terapia BSC – koszty na cykl leczenia.....	69
Tabela 69.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	74
	76
	77
	78
	80
	81
	84
	85
	87
	89
	91
	93
	95

.....	97
.....	99
.....	100
.....	101
.....	103
.....	104
Tabela 88. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015	106
Tabela 89. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Finek 2015	107
Tabela 90. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015	107
Tabela 91. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Dos Santos 2015	107
Tabela 92. Wyniki badań dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia w oparciu o dane z rejestrów ..	108
Tabela 93. Dane dotyczące rocznego i 5-letniego przeżycia wprowadzone do modelu	110
Tabela 94. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	125
Tabela 95. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed	128
Tabela 96. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w Cochrane Library.....	128
Tabela 97. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed	130
Tabela 98. Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeżycia chorych w bazie PubMed.....	131
Tabela 99. Pacjenci z czterema liniami leczenia – najczęściej stosowane schematy	132
Tabela 100. Stosowane kombinacje schematów wśród pacjentów z 3 liniami leczenia	133
Tabela 101. Stosowane kombinacje schematów wśród pacjentów z 2 liniami leczenia	133
Tabela 102. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	134
Tabela 103. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	142
Tabela 104. Refundowane leki zawierające substancję czynną calcii folinas (grupa limitowa 1093.00)	144
Tabela 105. Refundowane leki zawierające substancję czynną fluorouracilum (grupa limitowa 1018.00)	144
Tabela 106. Refundowane leki zawierające substancję czynną oxaliplatinum (grupa limitowa 1031.00)	145
Tabela 107. Refundowane leki zawierające substancję czynną irinotecani hydrochloridum trihydricum (grupa limitowa 1025.00).....	146
Tabela 108. Refundowane leki zawierające substancję czynną bevacizumabum (grupa limitowa 1095.00).....	147
Tabela 109. Opakowania preparatów wykorzystanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych znajdujących się w katalogu chemioterapii	147
Tabela 110. Opakowania preparatów wykorzystanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych znajdujących się na wykazie otwartym	148
Tabela 111. Leki stosowane w terapii BSC – leki przeciwbólowe	154
Tabela 112. Leki stosowane w terapii BSC – sterydy.....	158

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	35

Wykres 3.	Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX.....	36
Wykres 4.	Całkowite przeżycie pacjentów leczonych schematem FOLFOX.....	36
Wykres 5.	Dopasowane krzywe przeżycia wolnego od progresji w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania PRIME – PMAB + FOLFOX.....	38
Wykres 6.	Przeżycie wolne od choroby (DFS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii.....	39
Wykres 7.	Przeżycie całkowite (OS) dla pacjentów po skutecznej metastazektomii.....	40
	83
	84
	85
	86
	87
	88
	89
	90
	91
	92
	93
	94
	95
	96
	97
	98

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu.....	21
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	129
Rysunek 3.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	131

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 94.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w grudniu 2013 roku (rozdział 3.5)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5.2
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
4. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5. 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
6. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
7. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
8. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.2–3
9. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
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
§ 5.4	
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
§ 5.5	
1. [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
10. [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>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</p>
<p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>12. 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.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
§ 5.7	
<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>Rozdz. 2.10</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 3.5, A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5.2</p>
<p>13. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	
<p>14. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5. Wyniki analizy – rozdz.5, 5.2</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1, A.1.2</p>
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<p>1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	<p>Rozdz. 11</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
15. 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

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.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 bazy MEDLINE (przez Pubmed) [48] oraz Cochrane Library [64].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 31 maja 2017 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 95, Tabela 96)

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 95.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	Search ((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"))	899 004
#2	Search (Vectibix OR panitumumab)	1 359
#3	#1 AND #2	84
Data przeszukania: 31 maj 2017		

Tabela 96.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w Cochrane Library

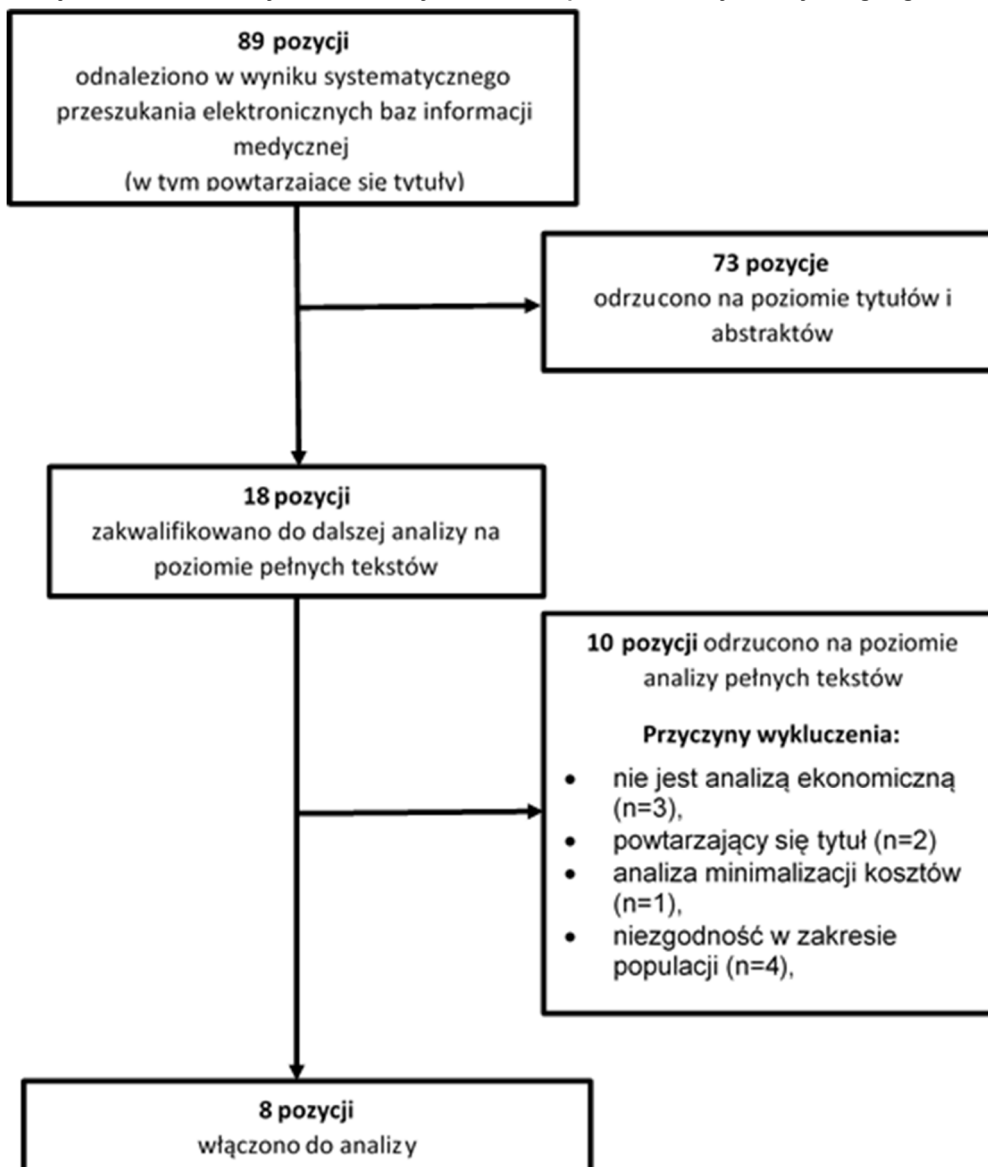
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	Search ((economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"))	52 246
#2	Search (Vectibix OR panitumumab)	355
#3	#1 AND #2	21
#4	#3 Filters Economic Evaluation	5

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
Data przeszukania: 31 maj 2017		

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 89 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Łącznie przeanalizowano 18 prac w wersji pełnotekstowej. Dokładny sposób selekcji odnalezionych prac przedstawiono na Rysunek 2.

Po uwzględnieniu powtarzających się publikacji, ostatecznie w analizie uwzględniono 8 publikacji. Spis włączonych do analizy artykułów zamieszczono w rozdziale A.3.

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



A.1.2. Użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w bazie danych Medline (PubMed) [48].

Przeszukanie baz danych przeprowadzono dnia 31 maja 2017. Strategia zaimplementowana w bazie MEDLINE zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, odnoszące się do terminów „użyteczności” oraz „jakości życia” i zwróciła 31 wyników (Tabela 97).

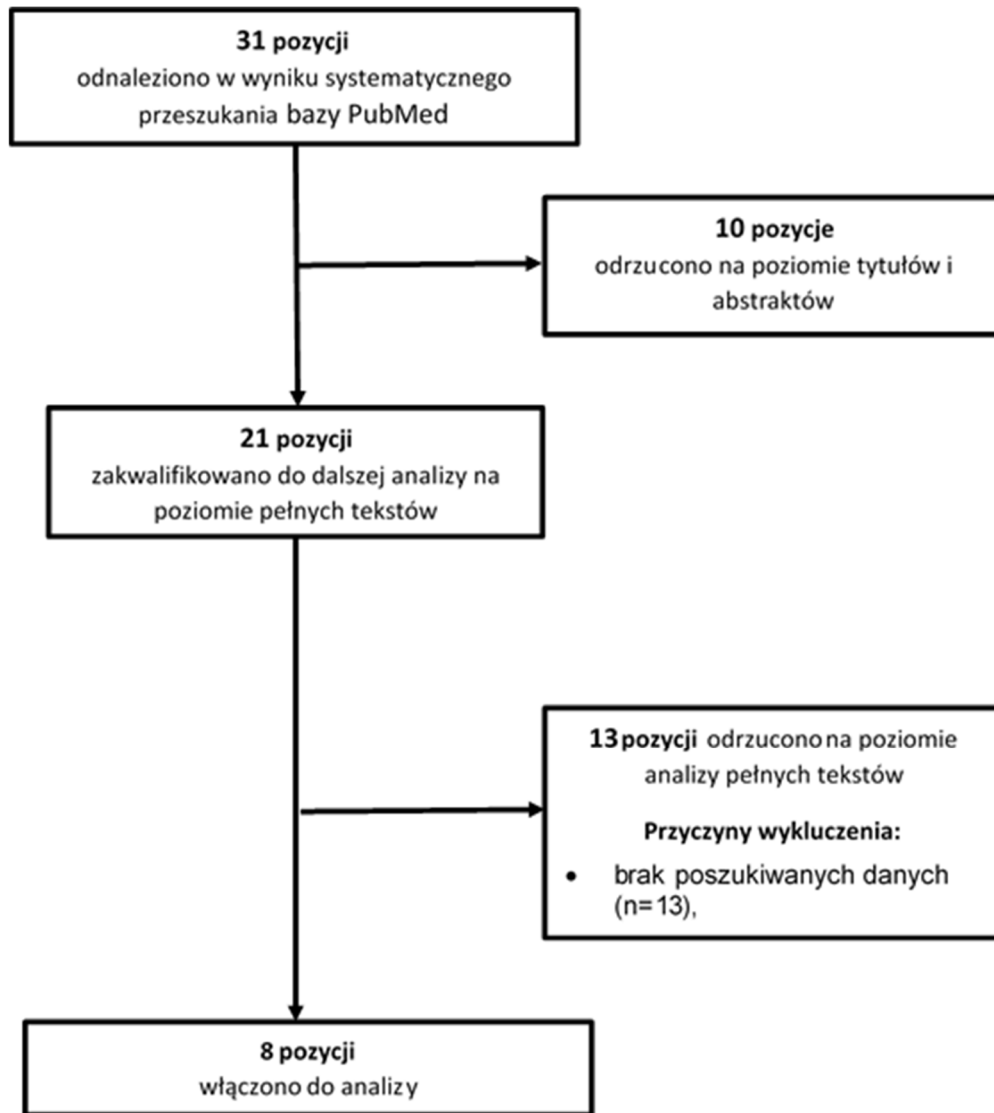
Tabela 97.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wyniki
#1	Search (((cancer) AND (((rectal) OR colon) OR colorectal) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh]))) AND (((advanced) OR metastas*) OR metastat*)	64 426
#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"))	6 963
#3	#1 AND #2	31
Data przeszukania: 10 października 2013		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 31 publikacji. 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 21 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 8 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.1.3. Przeżycie pacjentów z mCRC

Tabela 98. Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeżycia chorych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wyniki
#1	((((registry[Title/Abstract]) AND ((cancer) AND (((rectal) OR colon) OR colorectal) OR "Colorectal Neoplasms"[Mesh])))	3910
#2	((((advanced)OR metastas*)OR metastat*))	848167
#3	(((((((((burden) OR epidemiol*) OR epidemiology) OR incidence) OR abundance) OR morbidity) OR prevalence)))	3139855
#4	#1 AND #2 AND #3	595
Data przeszukania: 02.06.2017		

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.3. Parametry modelu

Tabela 102.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Ustawienia					
Threshold	130 002 zł	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich
CostDiscountRate	5%	–	–	–	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów (rozdz. 2.10).
OutcomeDiscountRate	3,5%	–	–	–	Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10).
Number of Iterations to Perform	1 000	–	–	–	Liczba symulacji do wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości.
Charakterystyka kohorty					
Anti-EGFR+FOLFIRI (subsequent treatment after PMAB + FOLFOX)	0%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących anti-EGFR + FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii panitumumab + FOLFOX.
BEV +FOLFIRI (subsequent treatment after PMAB + FOLFOX)	16,2%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących bewacyzumab + FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii panitumumab + FOLFOX.
FOLFIRI Alone (subsequent treatment after PMAB + FOLFOX)	38,2%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii panitumumab + FOLFOX.
BSC (subsequent treatment after PMAB + FOLFOX)	45,6%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących BSC jako kolejną linię leczenia po I linii panitumumab + FOLFOX.
Anti-EGFR+FOLFIRI (subsequent treatment after FOLFOX)	19,4%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących anti-EGFR + FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii FOLFOX.
BEV +FOLFIRI (subsequent treatment after FOLFOX)	13,0%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących bewacyzumab + FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii FOLFOX.
FOLFIRI Alone (subsequent treatment after FOLFOX)	31,2%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących FOLFIRI jako kolejną linię leczenia po I linii FOLFOX.

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
BSC (subsequent treatment after FOLFOX)	36,4%	–	Dirichleta	–	Odsetek osób stosujących BSC jako kolejną linię leczenia po I linii FOLFOX.
Użyteczności					
Progression-free Utility Weights for all wild-type RAS	0,817	0,0034	Beta	0,80	Użyteczność stanu wolnego od progresji, dla całej populacji z dzikim genem RAS.
Progression-free Utility Weights for panitumumab + FOLFOX group	0,821	0,0046	Beta	0,817; 0,80	Użyteczność stanu wolnego od progresji (z podziałem na typy leczenia) dla grupy pts leczonych panitumumab + FOLFOX.
Progression-free Utility Weights for FOLFOX group	0,811	0,0050	Beta		Użyteczność stanu wolnego od progresji (z podziałem na typy leczenia) dla grupy pts leczonych FOLFOX.
Disease Progression Utility Weights for subsequent active treatment	0,782	0,0038	Beta	0,60	Użyteczność stanu Progresja choroby dla pacjentów poddanych aktywnemu leczeniu w kolejnej linii.
Disease Progression Utility Weights for BSC	0,681	0,0154	Beta		Użyteczność stanu Progresja choroby dla pacjentów poddanych leczeniu BSC w kolejnej linii.
Utility Weights for Disease-free After Metastases Resection	0,817	–	Beta	0,80	Użyteczność stanu wolnego od choroby po metastazektomii.
Utility Weights for Disease Recurrence After Metastases Resection	0,731	–	Beta	0,60	Użyteczność nawrotu choroby po metastazektomii.
Przeżycie					
PFS Curve (I line)	a	a	a	a	Najlepiej dopasowana krzywa PFS dla I linii leczenia.
OS Curve (I line)	a	a	a	a	Najlepiej dopasowana krzywa OS dla I linii leczenia.
PFS Curve (subsequent line)	a	a	a	a	Rozkład PFS dla kolejnych linii leczenia.
Disease-free survival Curve (for patients with successful resection)	a	a	a	a	Najlepiej dopasowana krzywa przeżycia wolnego od choroby po pomyślnej resekcji.
OS Curve (for patients with successful resection)	a	a	a	a	Najlepiej dopasowana krzywa całkowitego przeżycia dla pacjentów po pomyślnej resekcji.
Median PFS (weeks): Anti-EGFR+FOLFOX or FOLFIRI	25,65 (średnia 37,01)	7,40	Gamma	–	Mediana PFS dla terapii anti-EGFR + FOLFOX lub anti-EGFR + FOLFIRI jako kolejne linie leczenia, tygodnie.

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Median PFS (weeks): Bevacizumab+FOLFOX or FOLFIRI	31,74 (średnia 45,79)	9,16	Gamma	–	Mediana PFS dla terapii bewacyzumab + FOLFOX lub a bewacyzumab + FOLFIRI jako kolejne linie leczenia, tygodnie.
Median PFS (weeks): FOLFOX or FOLFIRI Alone	16,96 (średnia 24,47)	4,89	Gamma	–	Mediana PFS dla terapii FOLFOX lub FOLFIRI jako kolejne linie leczenia, tygodnie.
Parametry leków					
Number of Vials per Administration: Panitumumab + FOLFOX	4,273	0,083	Normalny	4,091; 4,586	Średnia liczba fiolek zużywanych na podanie (zakładana tolerancja 30 mg przed otwarciem fio ki).
Number of Vials per Administration: BEV + FOLFOX	7,794	0,055	Normalny	7,440; 8,389	Średnia liczba fiolek zużywanych na podanie (zakładana tolerancja 30 mg przed otwarciem fio ki).
Mean Number of Observed Treatment Cycles: Panitumumab in panitumumab + FOLFOX	12,42	0,521	Normalny	–	Średnia liczba cykli leczenia dla panitumumabu w schemacie panitumumab + FOLFOX
Mean Number of Observed Treatment Cycles: FOLFOX in panitumumab + FOLFOX	11,16	0,373	Normalny	–	Średnia liczba cykli leczenia dla FOLFOX w schemacie panitumumab + FOLFOX
Mean Number of Observed Treatment Cycles: FOLFOX in FOLFOX alone	10,81	0,367	Normalny	–	Średnia liczba cykli leczenia dla FOLFOX w schemacie leczenia samym FOLFOX
Anti-EGFR+FOLFOX (Mean # of Treatment Cycles)	17,02	3,40	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia anty-EGFR + FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
Anti-EGFR+FOLFIRI (Mean # of Treatment Cycles)	17,02	3,40	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia anty-EGFR + FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.
Bevacizumab+FOLFOX (Mean # of Treatment Cycles)	14,43	2,89	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia bewacyzumab + FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
Bevacizumab+FOLFIRI (Mean # of Treatment Cycles)	14,43	2,89	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia bewacyzumab + FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.
FOLFOX Alone (Mean # of Treatment Cycles)	11,54	2,31	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
FOLFIRI Alone (Mean # of Treatment Cycles)	11,54	2,31	Gamma	–	Średnia liczba cykli leczenia FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Efektywność					
Incidence of Neutropenia (panitumumab + FOLFOX)	42,2%	0,0275	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Skin Toxicity (panitumumab + FOLFOX)	36,0%	0,0267	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Diarrhea (panitumumab + FOLFOX)	18,3%	0,0215	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Neurologic Toxicity (panitumumab + FOLFOX)	16,1%	0,0205	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Hypokalemia (panitumumab + FOLFOX)	9,9%	0,0166	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Fatigue (panitumumab + FOLFOX)	9,3%	0,0162	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Mucositis (panitumumab + FOLFOX)	8,7%	0,0157	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Hypomagnesemia (panitumumab + FOLFOX)	6,2%	0,0134	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Pulmonary (panitumumab + FOLFOX) Embolism	2,8%	0,0092	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Febrile Neutropenia (panitumumab + FOLFOX)	2,5%	0,0087	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Infusion-related Reaction (panitumumab + FOLFOX)	0,6%	0,0044	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Neutropenia (FOLFOX)	41,0%	0,0272	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Skin Toxicity (FOLFOX)	2,1%	0,0080	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Diarrhea (FOLFOX)	8,9%	0,0157	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Neurologic Toxicity (FOLFOX)	15,6%	0,0200	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Hypokalemia (FOLFOX)	4,6%	0,0116	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Fatigue (FOLFOX)	3,1%	0,0095	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Incidence of Mucositis (FOLFOX)	0,6%	0,0043	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Hypomagnesemia (FOLFOX)	0,3%	0,0030	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Pulmonary Embolism (FOLFOX)	1,5%	0,0068	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Febrile Neutropenia (FOLFOX)	2,1%	0,0080	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Incidence of Infusion-related Reaction (FOLFOX)	0,0%	0	Beta	–	Działania niepożądane stopnia 3/4 - zapadalność
Neutropenia (% Requiring Hospitalization)	30,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Skin Toxicity (% Requiring Hospitalization)	10,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Diarrhea (% Requiring Hospitalization)	25,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Neurologic Toxicity (% Requiring Hospitalization)	10,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Hypokalemia (% Requiring Hospitalization)	10,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Fatigue (% Requiring Hospitalization)	5,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Mucositis (% Requiring Hospitalization)	10,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Hypomagnesemia (% Requiring Hospitalization)	5,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Pulmonary Embolism (% Requiring Hospitalization)	100,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Febrile Neutropenia (% Requiring Hospitalization)	75,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.
Infusion-related Reaction (% Requiring Hospitalization)	50,0%	–	Beta	–	Odsetek osób z działaniami niepożądanymi wymagający hospitalizacji.

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Resection Incidence (PMAB + FOLFOX)	12,4%	0,0204	Beta	–	Odsetek osób poddanych metastazektomii w ramieniu PMAB + FOLFOX.
Resection Incidence (FOLFOX)	10,7%	0,0194	Beta	–	Odsetek osób poddanych metastazektomii w ramieniu FOLFOX.
Successful Resection (PMAB + FOLFOX)	75%	0,0754	Beta	–	Odsetek pomyślnej resekcji wśród pacjentów z grupy Panitumumab + FOLFOX.
Successful Resection (FOLFOX)	55,6%	0,0939	Beta	–	Odsetek pomyślnej resekcji wśród pacjentów z grupy FOLFOX.
Mean Time to Resection (weeks)	16	–	–	–	Średni czas do resekcji (tygodnie).
Koszty					
Cost per Vial panitumumab					
Cost per Vial bevacizumab	1 338,12 / 809,76	–	–	–	
Administration Cost: PMAB + FOLFOX	1 426,95 / 1 328,28	–	–	–	
Administration Cost: FOLFOX Alone	1 384,45 / 1 285,78	–	–	–	
Administration Cost: BEV + FOLFIRI	1 769,66 / 1 373,54	–	–	–	
Neutropenia (Hospital Setting, management costs)	2 137,80	427,56	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Skin Toxicity (Hospital Setting, management costs)	2 213,54	442,71	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Diarrhea (Hospital Setting, management costs)	1 619,55	323,91	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Neurologic Toxicity (Hospital Setting, management costs)	1 998,59	399,72	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypokalemia (Hospital Setting, management costs)	1 619,55	323,91	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Fatigue (Hospital Setting, management costs)	2 835,16	567,03	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Mucositis (Hospital Setting, management costs)	975,27	195,05	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypomagnesemia (Hospital Setting, management costs)	1 619,55	323,91	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Pulmonary Embolism (Hospital Setting, management costs)	4 669,05	933,81	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Febrile Neutropenia (Hospital Setting, management costs)	1 481,54	296,31	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Infusion-related Reaction (Hospital Setting, management costs)	2 796,20	559,24	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Neutropenia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	740,70	148,14	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Skin Toxicity (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	114,25	22,85	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Diarrhea (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	107,78	21,56	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Neurologic Toxicity (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	116,71	23,34	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypokalemia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	109,05	21,81	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Fatigue (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Mucositis (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypomagnesemia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Pulmonary Embolism (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Febrile Neutropenia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	860,85	172,17	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Infusion-related Reaction (Outpatient Setting, management costs) (NFZ)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Neutropenia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	740,70	148,14	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Skin Toxicity (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	127,90	25,58	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Diarrhea (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	111,56	22,31	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Neurologic Toxicity (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	123,19	24,64	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypokalemia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	123,30	24,66	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Fatigue (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Mucositis (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Hypomagnesemia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	104,00	20,80	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Pulmonary Embolism (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Febrile Neutropenia (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	883,15	176,63	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Infusion-related Reaction (Outpatient Setting, management costs) (NFZ+pts)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem działaniami niepożądanymi
Resection Surgery and Hospitalization Cost (One-Time Cost)	8 286,54	1657,31	Gamma	–	Koszt związany z metastazektomią i hospitalizacją (koszt jednorazowy).
Disease Relapse following Resection Cost (Cost per Cycle)	4 145,34	829,07	Gamma	–	Koszt związany z nawrotem choroby po resekcji (koszt na cykl).

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
End-of-life Costs (One-time Cost)	4 722,35	944,47	Gamma	–	Jednorazowy koszt związany ze śmiercią (naliczane przy przejściu do stanu śmierć).
Anti-EGFR+FOLFOX (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem anti-EGFR + FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
Anti-EGFR+FOLFIRI (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem anti-EGFR + FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.
Bevacizumab+FOLFOX (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem bewacizumab + FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
Bevacizumab+FOLFIRI (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem bewacizumab + FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.
FOLFOX Alone (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem FOLFOX jako kolejnej linii leczenia.
FOLFIRI Alone (Subsequent Treatment, Toxicity costs)	0,00	0,00	Gamma	–	Koszty toksyczności leczenia schematem FOLFIRI jako kolejnej linii leczenia.
BSC Cost (Cost per Cycle)	182,48 / 166,09	36,50 / 33,22	Gamma	–	

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*)

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 103.
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
Dos Santos 2015 [61]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model Markova, CUA	Dożywotni, 2 tygodnie	Brazylia, prywatna opieka zdrowotna	PMAB + FOLFOX: koszt 183 784 BRL, LY 3,432, QALY 2,572 BEV + FOLFOX: koszt 163 059 BRL, LY 2,628, QALY 1,979 ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 34 960 BRL/QALY	5% dla kosztów i efektów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Finek 2015 [62]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model Markova, CUA	Dożywotni, 2 tygodnie	Czechy, płatnik publiczny	PMAB + FOLFOX: koszt 1 737 198 CZK, LY 3,68483, QALY 2,75214 BEV + FOLFOX: koszt 1 190 810 CZK, LY 2,79642, QALY 2,09955 ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 837 270 CZK/QALY	3% dla kosztów i efektów
Graham 2014 [63]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model semi-Markova, CUA	Dożywotni, 2 tygodnie	Francja,	PMAB + FOLFOX: koszt 97 203 EUR, LY 3,58, QALY 2,68 BEV + FOLFOX: koszt 74 440 EUR, LY 2,73, QALY 2,05 ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 36 577 EUR/QALY	4% dla kosztów i efektów
Graham 2014 [64]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model Markova, CUA	Dożywotni	Francja	ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 36 577 EUR/QALY	bd
Kourilaba 2014 [65]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model Markova, CUA	Dożywotni	Grecja, płatnik publiczny	ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 34 644 EUR/QALY, inkrementalne QALY 0,65	bd
Rivera 2017 [66]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, BEV + FOLFOX	Model semi-Markova, CUA	Dożywotni (20 lat), 2 tygodnie	Hiszpania, płatnik publiczny	PMAB + FOLFOX: koszt 72 203 EUR, LY 3,685, QALY 2,753 BEV + FOLFOX: koszt 57 485 EUR, LY 2,796, QALY 2,107 ICUR PMAB + FOLFOX vs BEV + FOLFOX: 22 794 EUR/QALY	3% dla kosztów i efektów
Suarez 2015 [67]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, FOLFOX	bd	bd	Hiszpania	ICER PMAB + FOLFOX vs FOLFOX: 35 367 EUR/LY	bd
Vargas-Valencia 2015 [68]	Pierwsza linia leczenia	PMAB + FOLFOX, CET + FOLFIRI	Model Markova	Dożywotni, 2 tygodnie	Kolumbia	PMAB + FOLFOX: koszty 81 522,32 USD, czas życia 45,3 miesiąca, CER 21 613,42 USD/LY CET+FOLFIRI: koszty 80 421,83 USD, czas życia 41,8 miesiąca, CER 23 036,94 USD/LY	5% dla kosztów i efektów

A.5. Preparaty uwzględnione w analizie

A.5.1. Leki stosowane w ramach chemioterapii

Tabela 104.
Refundowane leki zawierające substancję czynną calcii folinas (grupa limitowa 1093.00)

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Calciumfolinat-Ebewe	5909990356515	30 mg	5 amp. po 3 ml	27,22	28,58	28,58
Calciumfolinat-Ebewe	5909990356522	100 mg	5 amp. po 10 ml	81,00	85,05	85,05
Calciumfolinat-Ebewe	5909990356546	200 mg	1 fiol. po 20 ml	32,61	34,24	34,24
Leucovorin Ca Teva	5909991117566	10 mg / ml	1 fiol. po 50 ml	89,64	94,12	94,12
Calciumfolinat-Ebewe	5909990356713	15 mg	20 kaps.	21,60	22,68	22,68
Calciumfolinat-Ebewe	5909990042043	0,01 g/ml	1 fiol. po 35 ml	48,60	51,03	51,03
Calciumfolinat-Ebewe	5909990042050	0,01 g/ml	1 fiol. po 60 ml	71,28	74,84	74,84
Calciumfolinat-Ebewe	5909990750412	0,01 g/ml	1 fiol. po 100 ml	101,52	106,60	106,60
Leucovorin Ca Teva	5909991117511	10 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	20,52	21,55	21,55
Leucovorin Ca Teva	5909991117528	10 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	35,64	37,42	37,42
Leucovorin Ca Teva	5909991117597	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	162,00	170,10	170,10

Tabela 105.
Refundowane leki zawierające substancję czynną fluorouracilum (grupa limitowa 1018.00)

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Fluorouracil 500 medac	5909990477814	50 mg / ml	1 fiol. po 10 ml	7,56	7,94	7,94
Fluorouracil 1000 medac	5909990477913	50 mg / ml	1 fiol. po 20 ml	14,57	15,30	15,30
5 Fluorouracil - Ebewe	5909990336258	50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	72,36	75,98	75,98

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
5 Fluorouracil - Ebewe	5909990450633	1000 mg	1 fiol. po 20 ml	14,57	15,30	15,30
Fluorouracil 5000 medac	5909990478019	50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	72,85	76,49	76,49
Fluorouracil Accord	5909990774777	50 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	3,46	3,63	3,63
Fluorouracil Accord	5909990774784	50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	6,91	7,26	7,26
Fluorouracil Accord	5909990774791	50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	13,82	14,51	14,51
Fluorouracil Accord	5909990774807	50 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	69,12	72,58	72,58
Fluorouracil Accord	5909990900961	50 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	29,16	30,62	30,62

Tabela 106.

Refundowane leki zawierające substancję czynną oxaliplatinum (grupa limitowa 1031.00)

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Oxaliplatin Kabi	5909990798247	5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	32,40	34,02	34,02
Oxaliplatin Kabi	5909990798254	5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	64,80	68,04	68,04
Oxaliplatin Kabi	5909990827381	5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	135,00	141,75	141,75
Oxaliplatin Teva	5909990084852	5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	37,80	39,69	39,69
Oxaliplatin Teva	5909990084869	5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	70,20	73,71	73,71
Oxaliplatin Teva	5909990683291	5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	139,32	146,29	146,29
Oxaliplatinum Accord	5909990796151	5 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	37,80	39,69	39,69
Oxaliplatinum Accord	5909990796168	5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	70,20	73,71	73,71
Oxaliplatinum Accord	5909990827206	5 mg/ml	1 fiol. po 40 ml	140,40	147,42	147,42

Tabela 107.

Refundowane leki zawierające substancję czynną irinotecani hydrochloridum trihydricum (grupa limitowa 1025.00)

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Campto	5909990645060	20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1965,96	2064,26	2064,26
Campto	5909990645176	20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	237,39	249,26	249,26
Campto	5909990645183	20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	651,02	683,57	683,57
Irinotecan medac	5909990766482	20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	37,8	39,69	39,69
Irinotecan medac	5909990766499	20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	75,6	79,38	79,38
Irinotecan medac	5909990766505	20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	183,6	192,78	192,78
Irinotecan-Ebewe	5909990871056	40 mg	1 fiol. po 2 ml	34,56	36,29	36,29
Irinotecan-Ebewe	5909990871087	100 mg	1 fiol. po 5 ml	75,6	79,38	79,38
Irinotecan-Ebewe	5909990871124	150 mg	1 fiol. po 7,5 ml	127,44	133,81	133,81
Irinotecan-Ebewe	5909990871155	300 mg	1 fiol. po 15 ml	216	226,8	226,8
Irinotecan-Ebewe	5909990871162	500 mg	1 fiol. po 25 ml	394,2	413,91	413,91
Irinotecan Fresenius (Accord)	5909990739059	20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	20,44	21,46	21,46
Irinotecan Fresenius (Accord)	5909990739066	20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	47,19	49,55	49,55
Irinotecan Fresenius	5909990962600	20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	160,92	168,97	168,97
Irinotecan Fresenius	5909990911172	20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	264,6	277,83	277,83
Irinotecan Accord	5055565731352	20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	270	283,5	283,5
Irinotecan Accord	5055565731345	20 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	162	170,1	170,1
Irinotecan Accord	5055565731338	20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	54	56,7	56,7
Irinotecan Accord	5055565731321	20 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	21,6	22,68	22,68

Tabela 108.

Refundowane leki zawierające substancję czynną bevacizumabum (grupa limitowa 1095.00)

Nazwa handlowa	Kod EAN leku	Dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Avastin	5909990010486	100 mg/4ml	1 fiol. po 4 ml	1274,40	1338,12	1338,12
Avastin	5909990010493	400 mg/16ml	1 fiol. po 16 ml	5097,60	5352,48	5352,48

A.5.2. Leki stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych

Tabela 109.

Opakowania preparatów wykorzystanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych znajdujących się w katalogu chemioterapii

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż dawek 03.2016-02.2017*	Kwota refundacji 03.2016-02.2017
1045.0 czynniki stymulujące granulopoezę						
Accofil	30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713846	113,40 zł	578,8	Kwota refundacji
Accofil	30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713860	567,00 zł	727,9	19 495,14 zł
Accofil	48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5055565713877	907,20 zł	521,6	6 268,69 zł
Accofil	30 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	5055565726068	691,74 zł	0,0	14 775,42 zł
Accofil	48 mln j./0,5 ml	7 amp.-strz.	5055565726075	1 088,64 zł	7,0	0,00 zł
Accofil	48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5055565713853	181,44 zł	1 196,0	228,16 zł
Grastofil	48 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102555	623,70 zł	0,0	41 129,47 zł
Grastofil	30 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102500	79,86 zł	0,0	0,00 zł
Grastofil	30 mln j./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909991102531	394,63 zł	0,0	0,00 zł
Grastofil	48 mln j./0,5 ml	1 amp.-strz.	5909991102548	127,81 zł	0,0	0,00 zł
Neupogen	300 mcg / ml	5 fiol. a 1 ml	5909990312214	637,88 zł	2 618,8	0,00 zł
Neupogen	600 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830510	127,58 zł	3 263,2	298 734,97 zł

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż dawek 03.2016-02.2017*	Kwota refundacji 03.2016-02.2017
Neupogen	960 mcg / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990830619	190,51 zł	3 725,9	377 314,23 zł
Nivestim	30 mln j./0,5ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904778	403,99 zł	6 941,3	682 461,12 zł
Nivestim	12 mln j./0,2 ml	5 amp.-strz. á 0,2 ml	5909990904747	195,05 zł	138,2	353 260,44 zł
Nivestim	48 mln j./0,5ml	5 amp.-strz. po 0,5ml	5909990904808	646,38 zł	6 345,9	6 418,47 zł
Tevagrastim	48 mln j.m./0,8 ml	10 amp.-strz.	5909990739462	1 195,24 zł	0,0	759 960,18 zł
Tevagrastim	48 mln j.m./0,8 ml	5 amp.-strz.	5909990739455	623,70 zł	66,0	0,00 zł
Tevagrastim	30 mln j.m./0,5 ml	10 amp.-strz.	5909990739400	737,10 zł	0,0	374,30 zł
Tevagrastim	30 mln j.m./0,5 ml	5 amp.-strz.	5909990739394	384,43 zł	0,0	0,00 zł
Tevagrastim	48 mln j.m. / 0,8 ml	1 amp.-strzyk.	5909990739448	160,93 zł	13 684,9	0,00 zł
Tevagrastim	30 mln j.m. / 0,5 ml	1 amp.-strzyk.	5909990739387	97,19 zł	7 915,8	252 551,36 zł
Zarzio	96 mln. j / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687800	168,15 zł	25 137,1	75 787,75 zł
Zarzio	60 mln. j / ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990687763	101,86 zł	11 599,5	477 770,61 zł
Lonquex	6 mg/0,6 ml	1 amp.-strz.a 0,6 ml	5909991072469	2 532,08 zł	1 880,8	149 620,57 zł
Neulasta	6 mg/0,6ml	1 amp.-strz.a 0,6ml	5909990007523	3 169,53 zł	12 077,7	3 707 838,07 zł

Tabela 110.

Opakowania preparatów wykorzystanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych znajdujących się na wykazie otwartym

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
105.0 Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorchinolony do stosowania doustnego							
CIPHIN 500	500 mg	10 tabl.	5909990499113	8,27 zł	10,42 zł	7,36 zł	45 927,1
Ciprinol	500 mg	10 tabl.	5909990066216	8,32 zł	10,47 zł	7,36 zł	110 187,5
Ciprinol	250 mg	10 tabl.	5909990066414	5,67 zł	6,77 zł	3,68 zł	12 076,8

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
Cipronex	500 mg	10 tabl.	5909990334964	8,35 zł	10,50 zł	7,36 zł	1 214 228,0
Cipronex	250 mg	10 tabl.	5909990308514	5,67 zł	6,77 zł	3,68 zł	122 274,1
Ciprofol	250 mg	10 tabl.	5909990308712	5,52 zł	6,62 zł	3,68 zł	17 764,2
Ciprofol	500 mg	10 tabl.	5909990729012	8,34 zł	10,49 zł	7,36 zł	155 617,2
Proxacin 250	250 mg	10 tabl.	5909991033514	5,50 zł	6,60 zł	3,68 zł	12 327,0
Proxacin 500	500 mg	10 tabl.	5909991033613	8,27 zł	10,42 zł	7,36 zł	94 018,1
89.1 Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne							
Amoksiklav	0,875 g + 0,125 g	14 tabl.	5909990411115	24,38 zł	30,32 zł	28,85 zł	660 408,1
Amoksiklav	0,5 g + 0,125 g	14 tabl.	5909990081912	14,69 zł	18,81 zł	16,49 zł	90 615,7
Amoksiklav	875+125 mg	14 szt.	5909991243319	20,98 zł	26,92 zł	26,92 zł	12 342,9
Amoksiklav	875+125 mg	14 szt.	5909991250324	20,41 zł	26,35 zł	26,35 zł	13 035,6
Amoksiklav	875 + 125 mg	20 szt.	5909991012960	37,13 zł	44,54 zł	41,21 zł	100 874,2
Auglavin	875+125 mg	14 tabl.	5909990815883	25,80 zł	31,74 zł	28,85 zł	159 227,3
Auglavin	500+125 mg	14 tabl.	5909990815623	14,74 zł	18,86 zł	16,49 zł	10 526,0
Augmentin	875+125 mg	14 szt.	5909997230542	23,80 zł	29,74 zł	28,85 zł	28 759,4
Augmentin	875+125 mg	14 szt.	5909991209483	24,32 zł	30,26 zł	28,85 zł	28 030,9
Augmentin	875+125 mg	14 szt.	5909997230740	22,91 zł	28,85 zł	28,85 zł	70 873,2
Augmentin	0,875 + 0,125 g	14 szt.	5909997217345	24,95 zł	30,89 zł	28,85 zł	28 697,8
Augmentin	0,5 + 0,125 g	14 tabl.	5909997219684	13,90 zł	18,02 zł	16,49 zł	4 459,1
AUGMENTIN	250 mg + 125 mg	21 tabl.	5909990064120	11,34 zł	14,79 zł	12,36 zł	7 213,7
AUGMENTIN	500 mg + 125 mg	14 tabl.	5909990368235	14,41 zł	18,53 zł	16,49 zł	165 891,6
AUGMENTIN	875 mg + 125 mg	14 tabl.	5909990717521	25,46 zł	31,40 zł	28,85 zł	1 096 239,3
AUGMENTIN	875 + 125 mg	14 tabl.	5909997198385	24,05 zł	29,99 zł	28,85 zł	86 398,9

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
AUGMENTIN	500 + 125 mg	14 tabl.	5909997199702	14,18 zł	18,30 zł	16,49 zł	8 352,3
AUGMENTIN SR	1000 mg + 62,5 mg	28 tabl.	5909990041985	46,44 zł	56,18 zł	56,18 zł	30 268,7
Co-amoxiclav Bluefish	500+125 mg	14 szt.	5909990744800	10,77 zł	14,89 zł	14,89 zł	550,5
Co-amoxiclav Bluefish	875+125 mg	14 szt.	5909990744848	17,91 zł	23,85 zł	23,85 zł	5 911,9
Forcid 1000	875 mg + 125 mg	14 tabl.	5909990219087	25,77 zł	31,71 zł	28,85 zł	116 883,5
Forcid 312	250 mg + 62,5 mg	20 tabl.	5909990968015	16,04 zł	19,35 zł	11,78 zł	3 998,4
Forcid 625	500 mg + 125 mg	14 tabl.	5909990968114	14,62 zł	18,74 zł	16,49 zł	29 105,1
Ramoclav	875+125 mg	14 tabl.	5909991042073	22,11 zł	28,05 zł	28,05 zł	236 720,2
Ramoclav	875+125 mg	21 szt.	5909991042080	32,89 zł	40,54 zł	40,54 zł	31 025,6
TAROMENTIN	0,5 g + 0,125 g	21 tabl.	5909990430611	20,86 zł	26,28 zł	24,73 zł	5 574,7
TAROMENTIN	0,5 g + 0,125 g	14 tabl.	5909990430628	14,74 zł	18,86 zł	16,49 zł	22 515,7
TAROMENTIN	0,875 g + 0,125 g	14 tabl.	5909991087715	25,80 zł	31,74 zł	28,85 zł	298 934,9
89.2 Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne							
Amoksiklav	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	35 ml (8,75 g)	5909990894819	9,07 zł	11,12 zł	6,94 zł	61 843,0
Amoksiklav	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	70 ml (17,5 g)	5909990894826	16,04 zł	19,60 zł	13,88 zł	204 067,2
Amoksiklav	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	140 ml (35 g)	5909990894833	23,81 zł	29,41 zł	27,76 zł	81 739,0
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg	0,875 g + 0,125 g	14 tabl.	5909990649747	22,51 zł	28,40 zł	28,40 zł	102 099,5
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg	0,5 g + 0,125 g	14 tabl.	5909990646906	12,87 zł	16,95 zł	16,95 zł	26 140,0
Auglavin	400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	5909991050665	20,67 zł	26,27 zł	26,27 zł	22 452,0
Auglavin	400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	5909991050467	10,33 zł	13,88 zł	13,88 zł	60 020,0
Auglavin	400+57 mg/5 ml	35 ml (but.)	5909991050443	5,17 zł	7,22 zł	6,94 zł	13 700,0

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
AUGMENTIN	400 mg + 57 mg / 5 ml	140 ml (21 g)	5909990419333	24,95 zł	30,55 zł	27,76 zł	86 634,5
AUGMENTIN	400 mg + 57 mg / 5 ml	35 ml (5,3 g)	5909990419319	10,21 zł	12,26 zł	6,94 zł	89 611,0
AUGMENTIN	400 mg + 57 mg / 5 ml	70 ml (10,6 g)	5909990419326	20,41 zł	23,97 zł	13,88 zł	245 181,5
AUGMENTIN ES	600 mg + 42,9 mg / 5 ml	100 ml (but.)	5909990614318	31,75 zł	37,57 zł	29,74 zł	163 490,0
AUGMENTIN ES	600 mg + 42,9 mg / 5 ml	50 ml (but.)	5909990614288	20,41 zł	24,12 zł	14,87 zł	85 442,0
TAROMENTIN	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	35 ml (6,3 g)	5909990793594	9,36 zł	11,41 zł	6,94 zł	19 225,0
TAROMENTIN	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	70 ml (12,6 g)	5909990793600	16,44 zł	20,00 zł	13,88 zł	92 940,5
TAROMENTIN	0,4 g + 0,057 g / 5 ml	140 ml (25,2 g)	5909990793587	24,66 zł	30,26 zł	27,76 zł	31 521,0
56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania							
CUTIVATE	0,05 mg / g	15 g	5909990365111	9,07 zł	10,69 zł	5,31 zł	111 709,0
CUTIVATE	0,5 mg / g	15 g	5909990365012	9,07 zł	10,69 zł	5,31 zł	109 369,0
Momecutan	1 mg/g	50 g	5909991137441	18,03 zł	22,23 zł	17,69 zł	31 128,0
Momecutan Fettcreme	1 mg/g	50 g	5909991097059	13,49 zł	17,69 zł	17,69 zł	3 025,0
Dermovate	0,5 mg/ml	50 ml	5909997196497	14,74 zł	18,94 zł	17,69 zł	1 498,0
Dermovate	0,5 mg/ml	50 ml	5909997013800	14,69 zł	18,89 zł	17,69 zł	13 031,0
Dermovate	0,5 mg/ml	25 ml	5909997201375	6,80 zł	9,32 zł	8,85 zł	3 315,0
DERMOVATE	0,5 mg / ml	50 ml (but.)	5909990369928	17,46 zł	21,66 zł	17,69 zł	125 585,0
DERMOVATE	0,5 mg / g	25 g (tuba)	5909990004713	8,74 zł	11,26 zł	8,85 zł	84 684,0
DERMOVATE	0,5 mg / g	25 g (tuba)	5909990004812	8,74 zł	11,26 zł	8,85 zł	391 696,0
DERMOVATE	0,5 mg / ml	25 ml (but.)	5909990369911	8,74 zł	11,26 zł	8,85 zł	30 506,0

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
87.0 Antybiotyki tetracyklinowe - doksycyklina							
DOXYCYCLINUM TZF	100 mg	10 kaps.	5909990072316	7,94 zł	10,82 zł	10,82 zł	900 946,3
20.0 Produkty do doustnej suplementacji potasu							
KALIPOZ PROLONGATUM	391 mg	30 tabl.	5909990257515	3,94 zł	5,52 zł	5,38 zł	1 395 463,7
KALIPOZ PROLONGATUM	391 mg	60 tabl.	5909990257539	7,88 zł	10,75 zł	10,75 zł	3 026 062,4
Kalium EFFERVESCENS BEZCUKROWY	0,782 g / 3 g	20 sasz.	5909990269310	17,58 zł	19,66 zł	7,17 zł	155 915,8
10.0 Leki przeciwbiegunkowe - loperamid							
Loperamid WZF	2 mg	30 tabl.	5909990038220	5,43 zł	7,56 zł	7,56 zł	460 477
183.0 Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe							
Amitriptylinum VP	10 mg	60 tabl.	5909991049010	6,24 zł	6,62 zł	1,23 zł	83 551,0
Amitriptylinum VP	25 mg	60 tabl.	5909991048914	10,21 zł	11,17 zł	3,09 zł	241 509,7
159.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne							
Amizepin	200 mg	50 tabl.	5909990043910	11,34 zł	14,33 zł	10,35 zł	147 147,2
Finlepsin	200 mg	50 tabl.	5909991014117	10,77 zł	13,76 zł	10,35 zł	74 303,0
Finlepsin 200 retard	200 mg	50 tabl.	5909991030315	10,77 zł	13,76 zł	10,35 zł	105 287,2
Finlepsin 400 retard	400 mg	50 tabl.	5909991014223	20,53 zł	25,34 zł	20,70 zł	28 610,8
Finlepsin 400 retard	400 mg	30 tabl.	5909991014216	12,36 zł	15,84 zł	12,42 zł	50 838,0
Neurotop retard 300	300 mg	50 tabl.	5909990244515	12,42 zł	16,40 zł	15,53 zł	431 939,2
Neurotop retard 600	600 mg	50 tabl.	5909990244614	24,83 zł	31,05 zł	31,05 zł	204 793,4

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Sprzedaż opakowań 03.2016-02.2017
159.2 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne							
Tegretol CR 200	200 mg	50 tabl.	5909990120215	12,47 zł	15,46 zł	10,35 zł	450 544,6
Tegretol CR 400	400 mg	30 tabl.	5909990120116	12,71 zł	16,19 zł	12,42 zł	532 704,0
Tegretol	20 mg / ml	100 ml	5909990341917	6,80 zł	9,21 zł	8,22 zł	3 065,0
Tegretol	20 mg / ml	250 ml	5909990341924	15,88 zł	20,56 zł	20,56 zł	23 590,0
165.0 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna							
Gabagamma 100	100 mg	100 kaps.	5909990714322	13,61 zł	17,84 zł	16,51 zł	5 974,0
Gabapentin Teva	100 mg	100 kaps.	5909990339495	18,71 zł	22,94 zł	16,51 zł	44 125,7
Gabapentin Teva	800 mg	100 tabl.	5909990338658	118,50 zł	132,46 zł	132,08 zł	9 915,0
Gabapentin Teva	600 mg	100 tabl.	5909990338542	86,18 zł	98,77 zł	98,77 zł	17 426,0
Gabapentin Teva	400 mg	100 kaps.	5909990339600	56,02 zł	65,98 zł	65,98 zł	17 091,4
Gabapentin Teva	300 mg	100 kaps.	5909990339709	40,94 zł	49,53 zł	49,53 zł	61 649,1
Neuran 100	100 mg	100 kaps.	5909990651535	18,71 zł	22,94 zł	16,51 zł	1 240,0
Neuran 300	300 mg	100 kaps.	5909990651566	40,26 zł	48,85 zł	48,85 zł	3 232,0
Neuran 400	400 mg	100 kaps.	5909990651603	53,63 zł	63,59 zł	63,59 zł	733,0
Neurontin 100	100 mg	100 kaps.	5909990769216	18,90 zł	23,13 zł	16,51 zł	5 589,0
Neurontin 300	300 mg	100 kaps.	5909990769315	56,13 zł	64,72 zł	49,53 zł	8 369,3
Neurontin 400	400 mg	100 kaps.	5909990769414	73,48 zł	83,44 zł	66,04 zł	2 640,0
Neurontin 600	600 mg	100 tabl.	5909991017422	107,73 zł	120,32 zł	99,06 zł	3 167,0
Neurontin 800	800 mg	100 tabl.	5909991017521	131,54 zł	145,50 zł	132,08 zł	1 667,0
Symleptic	100 mg	100 kaps.	5909990685554	13,49 zł	17,72 zł	16,51 zł	2 660,0
Symleptic	300 mg	100 kaps.	5909990685561	40,26 zł	48,85 zł	48,85 zł	5 456,0

A.5.3. Leki stosowane w terapii BSC

Tabela 111.
Leki stosowane w terapii BSC – leki przeciwbólowe

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota ref 01-12.2016 [zł]	Odpl. Pacj. 01-12.2016 [zł]	Liczba ref. LDD 01-12.2016	Koszt NFZ za LDD [zł]	Koszt pacj. za LDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ [zł]	Średni ważony koszt pacj.[zł]
Buprenorphinum										
Bunondol	0,4 mg	30 szt. - blister	5909991235642	12263,32	3809,12	4530	2,71	0,84		
Bunondol	0,2 mg	60 tabl. (fiol.)	5909990351718	490062,94	147598,08	180045	2,72	0,82		
Bunondol	0,4 mg	30 tabl. (fiol.)	5909990351817	812955,76	253455,44	300830	2,70	0,84		
Bunondol	0,2 mg	60 szt. - blister	5909991235635	15923,08	4649,68	5810	2,74	0,80		
Buprenorfina Teva	35 µg/godzinę (20 mg)	5 systemów transdermalnych	5909991274092	0	0	0				
Buprenorfina Teva	52,5 µg/godzinę (30 mg)	5 systemów transdermalnych	5909991274191	0	0	0				
Buprenorfina Teva	70 µg/godzinę (40 mg)	5 systemów transdermalnych	5909991274290	0	0	0			4,33	1,26
Melodyn 35 µg/h	20 mg	5 szt.	5909990938056	1518385,46	349222,58	342738,9	4,43	1,02		
Melodyn 52,5 µg/h	30 mg	5 szt.	5909990938087	1181556,7	214170,1	262867,5	4,49	0,81		
Melodyn 70 µg/h	40 mg	5 szt.	5909990938131	1110978,08	169409,37	245166,6	4,53	0,69		
Transtec 35 µg/h	20 mg	5 szt.	5909990966127	10010804,54	3318767,78	2264753,4	4,42	1,47		
Transtec 52.5 µg/h	30 mg	5 szt.	5909990966226	6615738,32	1922249,29	1469997,9	4,50	1,31		
Transtec 70 µg/h	40 mg	5 szt.	5909990966325	4277259,14	1191076,34	942488,4	4,54	1,26		
Fentanylum										
Durogesic	100 mcg / h	5 sztuk	5909990765713	1707885,87	47280,49	379278	4,50	0,12	4,35 zł	0,42 zł

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota ref 01-12.2016 [zł]	Odpl. Pacj. 01-12.2016 [zł]	Liczba ref. LDD 01-12.2016	Koszt NFZ za LDD [zł]	Koszt pacj. za LDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ [zł]	Średni ważony koszt pacj.[zł]
Durogesic	12,5 mcg / h	5 szt.	5909990053605	37196,61	34571,14	9900	3,76	3,49		
Durogesic	25 mcg / h	5 szt.	5909990765416	405996,38	132004,23	97068	4,18	1,36		
Durogesic	50 mcg / h	5 sztuk	5909990765515	821343,7	208249,15	186810	4,40	1,11		
Durogesic	75 mcg / h	5 szt.	5909990765614	630526,98	56317,28	141133,5	4,47	0,40		
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny	100 µg/h	10 szt.	5909991204853	665083,1	17536	165540	4,02	0,11		
Fentanyl Actavis 100 µg/h system transdermalny	100 mcg / h	5 szt.	5909990000098	1148429,44	29129,6	275250	4,17	0,11		
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny	25 mcg / h	5 szt.	5909990000036	276337,22	54362,98	66067,5	4,18	0,82		
Fentanyl Actavis 25 µg/h system transdermalny	25 µg/h	10 szt.	5909991204822	226671,45	12583	51555	4,40	0,24		
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny	50 µg/h	10 szt.	5909991204839	408453,78	10278,4	96660	4,23	0,11		
Fentanyl Actavis 50 µg/h system transdermalny	50 mcg / h	5 szt.	5909990000050	632452,8	30998,4	146310	4,32	0,21		
Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny	75 mcg / h	5 szt.	5909990000081	491989,2	16460,8	116707,5	4,22	0,14		
Fentanyl Actavis 75 µg/h system transdermalny	75 µg/h	10 szt.	5909991204846	326008,69	8409,6	79830	4,08	0,11		

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota ref 01-12.2016 [zł]	Odpl. Pacj. 01-12.2016 [zł]	Liczba ref. LDD 01-12.2016	Koszt NFZ za LDD [zł]	Koszt pacj. za LDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ [zł]	Średni ważony koszt pacj.[zł]
Matrifen 100 mikrogramów/go dzinę system transdermalny	100 mcg / h	5 sas.	5909990043330	2684494,35	63142,4	596160	4,50	0,11		
Matrifen 12 mikrogramów/go dzinę system transdermalny	12 mcg / h	5 sas.	5909990043163	112032,76	68430,35	30121,2	3,72	2,27		
Matrifen 25 mikrogramów/go dzinę system transdermalny	25 mcg / h	5 sas.	5909990043279	1203139,25	381665,81	287650,5	4,18	1,33		
Matrifen 50 mikrogramów/go dzinę system transdermalny	50 mcg / h	5 sas.	5909990043385	2343611,15	240534,58	533040	4,40	0,45		
Matrifen 75 mikrogramów/go dzinę system transdermalny	75 mcg / h	5 sas.	5909990043224	1581929	89828,3	354087	4,47	0,25		
Morphinum										
Doltard	30 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	220538,56	6115,2	79494	2,77	0,08		
Doltard	100 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	153625,64	1884,8	59040	2,60	0,03		
Doltard	60 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	188009,6	3308,8	75528	2,49	0,04	3,63	0,13
Doltard	10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	69451,2	12234	26734	2,60	0,46		
MST Continus	30 mg	60 tabl.	5909990476336	511743,53	7121,07	182968,74	2,80	0,04		
MST Continus	60 mg	60 tabl.	5909990476435	542809,12	6055,3	202475,52	2,68	0,03		

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota ref 01-12.2016 [zł]	Odpl. Pacj. 01-12.2016 [zł]	Liczba ref. LDD 01-12.2016	Koszt NFZ za LDD [zł]	Koszt pacj. za LDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ [zł]	Średni ważony koszt pacj.[zł]
MST Continus	100 mg	60 tabl.	5909990476534	657718,59	11513,6	250530	2,63	0,05		
MST Continus	200 mg	60 tabl.	5909990476633	910930,83	11961,6	357420	2,55	0,03		
MST Continus	10 mg	60 tabl.	5909990476237	150010,94	39946,97	54591	2,75	0,73		
Vendal retard	200 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744220	32503,45	467,2	17940	1,81	0,03		
Vendal retard	30 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743926	37903,58	694,4	14409	2,63	0,05		
Vendal retard	60 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744022	41048,3	848	18810	2,18	0,05		
Vendal retard	100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990744121	35117,51	294,4	15690	2,24	0,02		
Vendal retard	10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990743827	14217,76	1770,98	5319	2,67	0,33		
Morphini sulfas WZF	20 mg / ml	10 amp. a 1 ml	5909990405015	1900993,22	96347,2	611812,3924	3,11	0,16		
Morphini sulfas WZF	10 mg / ml	10 amp. a 1 ml	5909990404919	247712,23	138039,38	83469,33333	2,97	1,65		
Sevredol	20 mg	60 tabl.	5909990336425	4577224,39	30460,8	776184	5,90	0,04		
Fentanylum (leczenie bólu przebijającego)										
Effentora	400 mcg	28 tabl.	5909990643059	2775042,17	15140,57	66590,02	41,67	0,23		
Effentora	200 mcg	28 tabl.	5909990643035	3206192,27	17540,57	76936,02	41,67	0,23		
Effentora	100 µg	28 szt.	5909990643011	2007079,23	10912,46	48161,96	41,67	0,23		
Vellofent	533 µg	30 tabl.	5909991074777	51276,24	262,4	1230	41,69	0,21	66,25	0,71
Vellofent	400 µg	30 tabl.	5909991074739	250127,68	1273,6	6000	41,69	0,21		
Vellofent	267 µg	30 tabl.	5909991074685	356432,12	1801,6	8550	41,69	0,21		

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Kwota ref 01-12.2016 [zł]	Odpl. Pacj. 01-12.2016 [zł]	Liczba ref. LDD 01-12.2016	Koszt NFZ za LDD [zł]	Koszt pacj. za LDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ [zł]	Średni ważony koszt pacj.[zł]
Vellofent	133 µg	30 tabl.	5909991074647	594679,36	2985,6	14265	41,69	0,21		
Vellofent	67 µg	30 tabl.	5909991074593	305149,48	1545,6	7320	41,69	0,21		
Vellofent	800 µg	30 tabl.	5909991074821	148200,84	758,4	3555	41,69	0,21		
Instanyl	0,05 mg / dawkę	1,8 ml (10 daw.)	5909990699643	1081396,34	48306,84	12927,5	83,65	3,74		
Instanyl	0,1 mg / dawkę	2,9 ml (20 daw.)	5909990699735	6959515,6	114701,4	82560	84,30	1,39		
Instanyl	0,2 mg / dawkę	5 ml (40 daw.)	5909990699889	14207480,69	53420,8	168100	84,52	0,32		
PecFent	100 mcg/dawkę	1,55 ml (1 bute ka)	5909990955503	2383724,29	62660,64	28604	83,34	2,19		
PecFent	400 mcg/dawkę	1,55 ml (1 bute ka)	5909990955541	2147893,54	57475,94	25774	83,34	2,23		

Tabela 112.
Leki stosowane w terapii BSC – sterydy

Nazwa handlowa	Kod EAN	Cena zbytu [zł]	Cena hurt. [zł]	Cena detal. [zł]	Limit fin. [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	DDD	sprzedaż DDD	Koszt NFZ za DDD [zł]	Koszt pacjenta za DDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ za DDD [zł]	Średni ważony koszt pacjenta za DDD [zł]
PABI- DEXAMETHASON	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	7,11	4,36	1,5	186026	0,65	1,07		
PABI- DEXAMETHASON	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	10,18	11,91	1,5	9152080	0,89	0,76		
Dexamethasone KRKA	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	28,44	258,37	1,5	68266	0,97	0,11	0,90	0,76
Dexamethasone KRKA	5909991297633	101,95	107,05	120,90	120,90	11,38	109,52	1,5	31893	1,03	0,11		
Dexamethasone KRKA	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	8,61	54,76	1,5	42293	1,03	0,16		

Nazwa handlowa	Kod EAN	Cena zbytu [zł]	Cena hurt. [zł]	Cena detal. [zł]	Limit fin. [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	DDD	sprzedaż DDD	Koszt NFZ za DDD [zł]	Koszt pacjenta za DDD [zł]	Średni ważony koszt NFZ za DDD [zł]	Średni ważony koszt pacjenta za DDD [zł]
Polcortolon	5909990915446	15,65	16,43	21,22	21,22	6,37	14,85	7,5	278533	1,39	0,60		