

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**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



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 text block]

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

[Redacted text block]

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 Sp. z o.o

ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Interwencje alternatywne	18
1.6. Projekt programu lekowego	18
1.7. Kwalifikacja do grupy limitowej	20
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	21
2.2. Forma analizy.....	21
2.3. Perspektywa analizy	21
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.5. Populacja docelowa	22
2.6. Schematy leczenia mCRC	35
2.7. Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	38
2.8. Zastępowanie aktualnych terapii przez panitumumab	40
2.9. Koszty.....	40
2.10. Analiza wrażliwości	45
■ [REDAKTURA]	46
■ [REDAKTURA]	46
■ [REDAKTURA]	46
■ [REDAKTURA]	52
■ [REDAKTURA]	58
■ [REDAKTURA]	65
■ [REDAKTURA]	66
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	72
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	72
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	72
■ [REDAKTURA]	74

7. OGRANICZENIA.....	77
8. DYSKUSJA	79
9. BIBLIOGRAFIA	82
10. SPIS ELEMENTÓW	85
10.1. Spis tabel	85
10.2. Spis wykresów	87
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	88

INDEKS SKRÓTÓW

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

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki związanych z finansowaniem panitumumabu (preparat Vectibix®) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów z grupy *RAS* (typ dziki) oraz *BRAF*.

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

■ Metodyka

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Analizę opracowano przy założeniu, że schemat PMAB + FOLFOX we wnioskowanym wskazaniu będzie refundowany począwszy od 1 stycznia 2018 roku w ramach proponowanego programu lekowego.

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

1. Scenariusz istniejący:
 - a. FOLFOX → FOLFIRI → PMAB
 - b. FOLFIRI → BEV + FOLFOX lub FOLFOX → PMAB
2. Scenariusz nowy:
 - a. PMAB + FOLFOX → FOLFIRI

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

- histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego,
- potwierdzenie uogólnienia nowotworu (IV stopień zaawansowania),
- brak możliwości wykonania radykalnego leczenia operacyjnego,
- nieobecność mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF*,
- nieobecność przerzutów do mózgu,
- wiek powyżej 18 roku życia

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

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane z rejestrów onkologicznych (Krajowego Rejestru Nowotworów i rejestrów zagranicznych) z danymi z badań epidemiologicznych i danych o schematach leczenia stosowanych u pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce. Rak jelita grubego jest corocznie diagnozowany u 18 – 20 tys. pacjentów, z czego u około 25% w momencie diagnozy obecne są przerzuty (przerzuty synchroniczne). Oprócz tej grupy pacjentów do leczenia w ramach I linii terapii mCRC kwalifikują się pacjenci z przerzutami metachronicznymi (zdiagnozowani we wczesnym stadium nowotworu, u których przerzuty rozwinęły się później), odsetek tych chorych wynosi od 8% w 1 roku od diagnozy do 1% w 10 roku od diagnozy. 51% pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii mCRC ma prawidłowy stan genów *RAS* oraz genu *BRAF*. U 65% pacjentów w I linii leczenia mCRC stosuje się chemioterapię, u 52% chorych z tej grupy stosuje się złożone schematy chemioterapii (zawierające irynotekan lub oksaliplatinę).

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

[REDACTED]

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że spośród pacjentów z populacji docelowej obecnie 50% leczonych jest schematem FOLFOX w I linii, oraz 50% schematem FOLFIRI. Na podstawie rozpowszechnienia leków anty-EGFR w III/IV linii leczenia w pierwszym roku refundacji przyjęto, że w scenariuszu nowym rozpowszechnienie schematu PMAB + FOLFOX w I linii wyniesie w kolejnych latach refundacji odpowiednio 26%, 37% i 46%. Założono ponadto, że schemat PMAB + FOLFOX będzie proporcjonalnie zastępował FOLFOX i FOLFIRI.

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

■ Wyniki

Populacja

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki związanych z finansowaniem panitumumabu (preparat Vectibix®) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów z grupy *RAS* (typ dziki) oraz *BRAF*.

1.2. Problem zdrowotny

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

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

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

W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów *RAS*. 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. [1]

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

badania wskazują, że pacjenci z mutacją *BRAF* charakteryzują się krótszą medianą przeżyć w porównaniu z pacjentami, którzy nie mają tego typu mutacji. [1]

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

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

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

Cecha	Charakterystyka
T: Guz pierwotny	
X	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz nacieka warstwę podsłuzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową, właściwą warstwę podsłuzową 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 podsłuzowej a bo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych; 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). [1]

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

1.3. Stan aktualny

Leczenie mCRC najczęściej ma charakter paliatywny, ukierunkowany na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia poprzez zahamowanie wzrostu, a niekiedy zmniejszenie wielkości guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych. Bardzo niewielki odsetek pacjentów osiąga stan, w którym możliwa jest resekcja przerzutów. Klasyczna chemioterapia, będąca elementem systemowego leczenia mCRC, obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach wielolekowych. Przykładowe schematy CTH i ich dawkowanie opisane przez polskie wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 2). Schematy oparte na oksaliplatynie w skojarzeniu z fluoropirymidynami (np. FOLFOX, CAPOX) należą do standardu postępowania w terapii I linii mCRC. Schemat FOLFOX nadal pozostaje standardem w leczeniu I linii mCRC. [1]

Do leczenia mCRC opierającego się na poszczególnych schematach CTH mogą być dodawane leki ukierunkowane na zahamowanie zdolności receptorów do przekazywania sygnałów (terapia ukierunkowana molekularnie). Wśród tego typu leków występują przeciwciała monoklonalne, do których zalicza się antagonistów EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) oraz antagonistów VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Do pierwszej grupy zalicza się panitumumab (PMAB) oraz cetuksymab (CET), natomiast do drugiej bewacyzumab (BEV). Ostatnio wykorzystuje się także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) oraz regorafenib (inhibitor wielokinazowy). [1]

Tabela 2.
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mCRC [1]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1)	
	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min (dzień 1)	
FOLFOXIRI	Oksaliplatyna	65 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1 i 2)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 2 i 3)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 2 i 3)	
	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	
XELOX (CAPOX)	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
Kapecytabina	Kapecytabina	1 250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
BEV z FOLFOX-4 (w II linii leczenia)	BEV, FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dawki leków typowe	14 dni
CET (w III linii leczenia)	CET	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	7 dni
PMAB (w III linii leczenia)	PMAB	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni

Zakres substancji i preparatów refundowanych w Polsce w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 3). Charakterystyka właściwych komparatorów dla panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego przedstawiona została w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej. [1, 2]

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

Substancja	Preparaty	Finansowanie
Kwas folinowy	Leucovorin Ca Teva, Calciumfolinat-Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

Substancja	Preparaty	Finansowanie
Fluorouracyl	Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabine Actavis, Capecitabine Glenmark, Ecansya, Symloa, Vopecidex, Xeloda	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Oksaliplatyna	Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Irynotekan	Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan Fresenius, Irinotecan Hospira, Irinotecan medac, Irinotecan-Ebewe	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Ebewe, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Cisplatyna	Cisplatin Teva, Cisplatin Ebewe, Cisplatinum Accord	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Cyklofosfamid	Endoxan	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Dakarbazyna	Detimedac	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Doksorubicyna	Atriblastina PFS, Caelyx,, Doxorubicin – Ebewe, Doxorubicin Medac, Doxorubicinum Accord, Myocet	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Etoposyd	Etoposid Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Ifosfamid	Holoxan	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Lanreotyd	Somatuline Autogel, Somatuline PR	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Mitomycyn	Mitomycyn Accord, Mitomycyn C Kyowa	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Okreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Necitec	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii

Substancja	Preparaty	Finansowanie
Temozolamida	Temodal, Temostad, Temozolomide Accord, Temozolomide Fair-Med., Temozolomide Glenmark,	Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii
Bewacyzumab	Avastin	Program lekowy – II linia
Cetuksymab	Erbix	Program lekowy – III/IV linia
Panitumumab	Vectibix	Program lekowy – III/IV linia

Źródło: obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku [3]

a) w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii

1.3.1. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. W celu oszacowania aktualnej liczebności populacji docelowej przeprowadzono analogiczne obliczenia jak dla liczebności populacji w latach 2018 - 2020. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji docelowej w 2017 roku wynosi 1 159 osób.

Tabela 4.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Odsetek	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z nowo rozpoznany rakiem jelita grubego	-	18 806	KRN [4]
Liczba pacjentów w stadium uogólnionym nowotworu (pacjenci z przerzutami) - diagnoza w danym roku	-	7 887	-
Liczba pacjentów z przerzutami synchronicznymi	24,77%	4 658	Rejestry zagraniczne
Liczba pacjentów z przerzutami metachronicznymi		3 229	Bernstein 2012 [5]
Liczba pacjentów bez z przerzutów do mózgu	97,55%	7 693	przegląd Christensen 2016 [6]
Liczba pacjentów u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe	87,63%	6 742	Manfredi 2006 [7]
Liczba pacjentów bez mutacji w genach <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> oraz w genie <i>BRAF</i>	51,12%	3 447	Baza COSMIC [8]
Liczba pacjentów kwalifikująca się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI	65,00%	2 240	Krzemieniecki 2006 [9]
Liczba pacjentów z dobrą sprawnością ogólną i brakiem przeciwwskazań do terapii skojarzonej	51,72%	1 159	ankieta

1.3.2. Populacja, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego panitumumab może być zastosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i genami *RAS* bez mutacji (typ dziki):

1. w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI,

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

Liczebność

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999 – 2016 zdiagnozowano 261 771 przypadków raka jelita grubego, z czego w tych latach 172 607 chorych zmarło (Tabela 5). Zatem na podstawie danych wynika, że obecnie w Polsce żyje około 89 163 chorych ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego. Zakładając, ok 42% pacjentów ma zdiagnozowany nowotwór w stadium uogólnionym (przerzuty odległe synchroniczne i metachroniczne), z tego 63% nie ma mutacji w genach *RAS* oraz, że chemioterapię stosuje ok. 65% (Krzemieński 2009 [9]) można oceniać, że PMAB w dowolnej linii leczenia może stosować obecnie u ok. 15,5 tys. osób z nowotworem jelita grubego (Tabela 6).

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

Rok	Zachorowania	Zgony
1999	10 789	7 136
2000	11 124	7 655
2001	11 745	8 073
2002	11 965	8 206
2003	12 914	8 305
2004	12 876	8 567
2005	13 695	8 768
2006	13 610	8 961
2007	14 242	9 370
2008	14 435	9 915
2009	15 002	10 102
2010	15 562	10 508
2011	15 922	10 394
2012	16 714	10 949
2013	17 173	11 052
2014	17 737	11 165
2015 ^a	17 908	11 606
2016 ^a	18 357	11 875
Razem	261 771	172 607

a) prognoza własna

Tabela 6.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Odsetek	Wartość	Źródło
Liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka jelita grubego (1999-2016)		261 771	KRN [4]
Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (199-2016)		172 607	KRN [4]
Liczba obecnie żyjących chorych z rakiem jelita grubego		89 163	
Pacjenci w stadium uogólnienia	42%	37 453	Rejestry zagraniczne, Bernstein 2012
Pacjenci bez mutacji w genie <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i>	63%	23 775	Baza COSMIC [8]
Pacjenci bez przeciwwskazań do chemioterapii	65%	15 453	Krzemieniecki 2006 [9]

1.3.3. Populacja, u której PMAB jest obecnie stosowany

Aktualnie PMAB jest refundowany jako III/IV linia leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego B.4 *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*. Z danych NFZ [10] wynika, że w 2016 roku 739 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę PMAB w ramach programu lekowego, natomiast u 627 pacjentów rozliczono świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)”.

Tabela 7.
Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, którzy w 2016 roku otrzymali co najmniej jedną dawkę PMAB	739
Liczba osób dla których w 2016 roku rozliczono świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab)”	627

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Określenie aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z populacji docelowej, uwzględniających chemioterapię, nie jest możliwe na podstawie publicznie dostępnych danych NFZ, gdyż wydatki na refundację są raportowane na poziomie poszczególnych leków i nie uwzględniają wskazań refundacyjnych. W szczególności nie jest możliwe wyznaczenie całkowitych wydatków ponoszonych przez NFZ w związku z finansowaniem leczenia w ramach I linii chemioterapii mCRC.

Przy założeniu rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej założonego w niniejszym opracowaniu wydatki na terapię pacjentów z populacji docelowej włączanych do I linii terapii w danym roku to obecnie ok 17,8 mln zł, natomiast pełne wydatki na prowadzenie terapii w populacji pacjentów z populacji docelowej leczonych w kolejnych liniach to ponad 42 mln zł.

Wartość refundacji preparatów stosowanych w ramach obecnie realizowanego programu lekowego dla pacjentów z rakiem jelita grubego (II linia – bewacyzumab, III/IV linia panitumumab i cetuksymab) wyniosła w 2016 roku ok. 146,8 mln zł (Tabela 8).

Tabela 8.
Wartość refundacji leków stosowanych w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja, opakowania	Nazwa handlowa	Wartość refundacji (styczeń- grudzień 2016)	Podmiot odpowiedzialny
Bewacyzumab, 1 vial a 4 ml	Avastin	19 024 255,78 zł	Roche Registration Limited
Bewacyzumab, 1 vial a 16 ml		60 433 350,18 zł	
Cetuksymab, 1 vial a 20 ml	Erbix	11 949 264,33 zł	Merck KGaA
Cetuksymab, 1 vial a 100 ml		11 522 133,20 zł	
Panitumumab, 1 vial a 20 ml	Vect bix	28 762 611,71 zł	Amgen Europe B.V.
Panitumumab, 1 vial a 5 ml		15 108 986,88 zł	
Razem		146 800 602,08 zł	

1.4. Interwencja oceniana

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

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

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. [1]

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

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

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego i analizie efektywności klinicznej [1, 2].

1.5. Interwencje alternatywne

Standardem postępowania w terapii I linii mCRC są schematy oparte na oksaliplatynie lub irynotekanie, z fluoropirymidynami (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI). Takie terapie wielolekowe są bezpośrednimi komparatorami dla leczenia skojarzonego z panitumumabem. W I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego stosowane są również schematy bez oksaliplatyny lub irynotekanu. Ze względu na niższą skuteczność tych schematów nie są one leczeniem z wyboru, a ich zastosowanie wynika z istnienia przeciwwskazań do zastosowania oksaliplatyny lub irynotekanu lub z gorszej sprawności ogólnej pacjenta.

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

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

Wobec powyższych faktów, w analizie wpływu na budżet rozważono stosowanie w pierwszej linii schematów FOLFOX, CAPOX i FOLFIRI. Założenia dotyczące częstości stosowania powyższych schematów opisano w rozdziale 2.6.

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

1.6. Projekt programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do programu:

1. histologiczne potwierdzony rak jelita grubego,
2. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania),
3. niemożliwe radykalne leczenie operacyjne,
4. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej,
5. nieobecność mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3., i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF*,
6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST,
7. stan sprawności 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 $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - 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 schematów FOLFOX,
12. wykluczenie ciąży,
13. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego),
14. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania panitumumabu, którymi są:
 - 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 składki chemioterapii ;
2. progresja choroby w trakcie leczenia;
3. długotrwałe i istotnie kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 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 60 minut wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX.

Chemioterapia według schematu FOLFOX-4:

1. oksaliplatyna 85mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1;
2. folian wapniowy w postaci chemicznej 200 mg/m² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej (50% dawki racematu) dawce 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).

Panitumumab stosowany w odstępach 14-dniowych.

1.7. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie innowacyjne preparaty stosowane w leczeniu raka jelita grubego, w tym panitumumab, są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego* – program został opisany załącznikiem B.4. do właściwego obwieszczenie Ministra Zdrowia [3].

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

- 1057.0, Cetuximab;
- 1095.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab;
- 1096.0, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab.

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

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

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

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. zdefiniowano populację docelową zgodnie z projektem programu lekowego. Oszacowano liczebność populacji docelowej i przeprowadzono prognozę na kolejne lata przyjętego horyzontu czasowego analizy.
2. obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2018-2020 w przypadku utrzymania scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania panitumumabu w I linii leczenia mCRC.
3. obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2018-2020 w scenariuszu nowym, czyli w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji panitumumabu w I linii leczenia mCRC.
4. wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. (jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznaczają oszczędności dla płatnika, w przeciwnym razie oznaczają dodatkowe wydatki).
5. przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [11], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

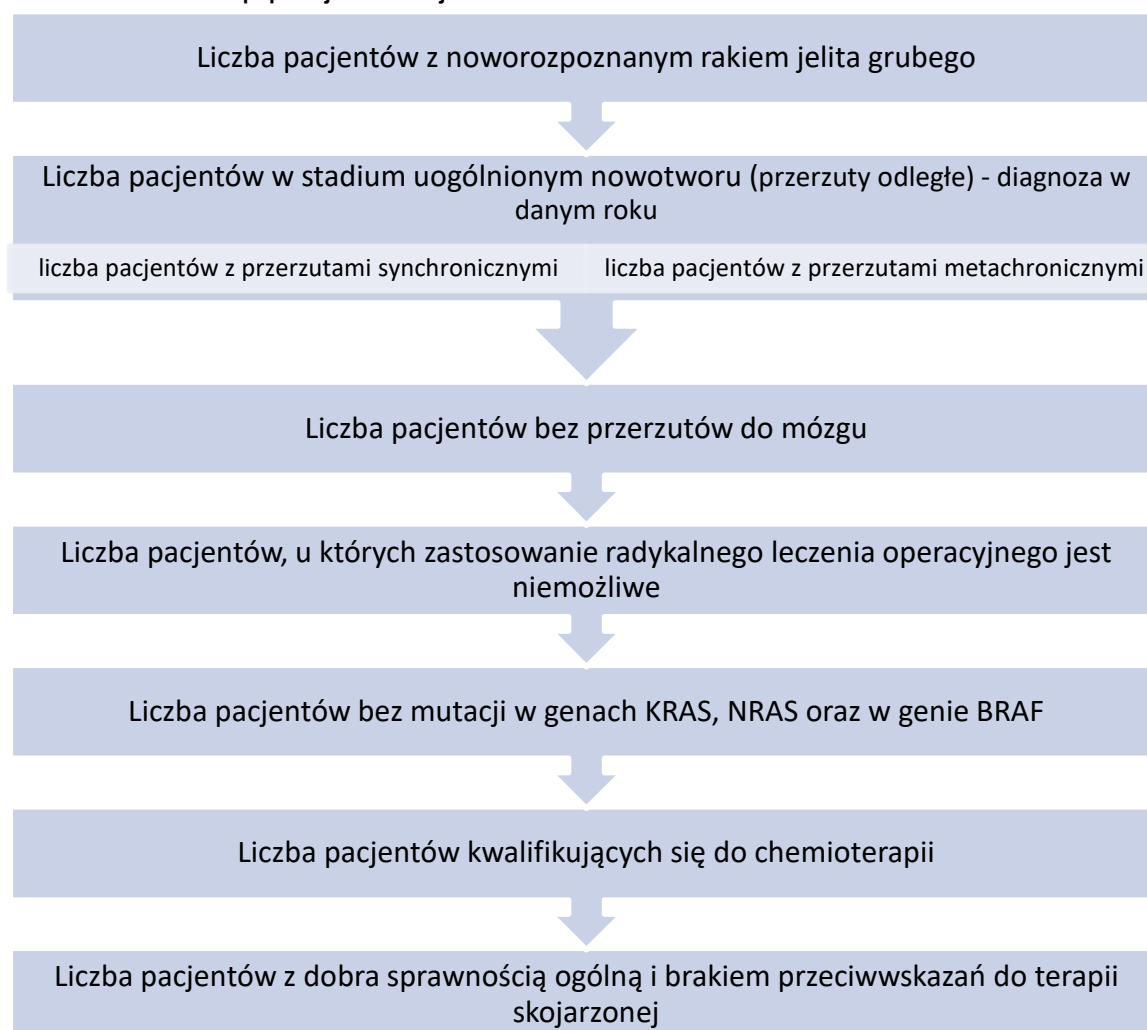
Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że panitumumab w I linii mCRC finansowany będzie ze środków publicznych począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [12] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [13], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, wobec czego 3-letni horyzont analizy jest wystarczający do oceny skutków finansowych tej decyzji.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano na podstawie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego jako pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego (IV stopień zaawansowania), wcześniej nieleczonych z powodu choroby przerzutowej. Warunkiem kwalifikacji pacjenta do leczenia panitumumabem jest brak możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia operacyjnego i nieobecność mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3., i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF*. Na poniższym wykresie (Wykres 1) przedstawiono kolejne kroki oszacowania populacji docelowej. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego przedstawione zostały w rozdziale 1.6.

Wykres 1.
Schemat oszacowania populacji docelowej



W celu odnalezienia polskich danych mogących posłużyć do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej [14]. Strategie wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych

Baza	Strategia	Data przeszukania	Liczba wyników
GBL	NOWOTWORY JELITA GRUBEGO - EKONOMIKA OR NOWOTWORY JELITA GRUBEGO - EPIDEMIOLOGIA OR NOWOTWORY JELITA GRUBEGO – ŚMIERTELNOŚĆ OR NOWOTWORY JELITA GRUBEGO – KLASYFIKACJA	7 czerwca 2017	183

Wykorzystane publikacje odnalezione w ramach przeszukania GBL opisano w dalszych rozdziałach.

Liczebność populacji docelowej określona została na podstawie danych z krajowego rejestru nowotworów, europejskich rejestrów onkologicznych, badań epidemiologicznych i badań opisujących

opcje leczenia w zaawansowanym raku jelita grubego. Opis wymienionych źródeł danych i sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej przedstawiony został w dalszej części rozdziału.

2.5.1. Zapadalność na raka jelita grubego

Dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego (rozpoznanie C18-C20 wg klasyfikacji ICD-10) wśród osób dorosłych pozyskano z Krajowego Rejestru Nowotworów [4], gdyż jest to najbardziej wiarygodne źródło o epidemiologii nowotworów w Polsce.

Podziału na kategorie wiekowe w KRN nie pozwala na obliczenie dokładnej liczby chorych po 18. roku życia. Z uwagi na fakt, iż zachorowalność w grupie wiekowej 15–19 lat jest niewielka (w latach 1999 – 2014 średnio 4 pacjentów), w analizie pominięto tę grupę pacjentów i prognozę zachorowalności przeprowadzono w oparciu o dane dla pacjentów w wieku 20 lat i starszych.

W latach 1999 – 2014 liczba nowo diagnozowanych przypadków raka jelita grubego wzrastała średnio o ok. 460 osób każdego roku, osiągając w 2014 roku poziom 17,7 tys. rozpoznań. Dalsza prognoza na lata 2015 – 2020 wskazuje, iż rak jelita grubego będzie corocznie diagnozowany u 18–20 tys. osób (Tabela 10).

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

Tabela 10.
Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce

Rok	Umiejscowienie nowotworu			
	Okrężnica (C18)	Zgięcie esiczo-odbytnicze (C19)	Odbytnica (C20)	Łącznie
1999	6 506	400	3 883	10 789
2000	6 221	508	4 395	11 124
2001	6 779	489	4 477	11 745
2002	6 771	478	4 716	11 965
2003	7 457	606	4 851	12 914
2004	7 541	623	4 712	12 876
2005	7 889	672	5 134	13 695
2006	7 836	695	5 079	13 610
2007	8 168	828	5 246	14 242
2008	8 254	845	5 336	14 435
2009	8 816	865	5 321	15 002
2010	9 115	952	5 495	15 562
2011	9 189	1 026	5 707	15 922

Rok	Umiejscowienie nowotworu			
	Okrężnica (C18)	Zgięcie esiczo-odbytnicze (C19)	Odbytnica (C20)	Łącznie
2012	9 750	1 242	5 722	16 714
2013	9 994	1 281	5 898	17 173
2014	10 335	1 456	5 946	17 737
2015	-	-	-	17 908
2016	-	-	-	18 357
2017	-	-	-	18 806
2018	-	-	-	19 255
2019	-	-	-	19 703
2020	-	-	-	20 152

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów [4] (1999–2014) i prognoza na podstawie tych danych (lata 2015–2020)

2.5.2. Uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania, przerzuty odległe)

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

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

2.5.2.1. Przerzuty synchroniczne

Dane dotyczące częstości występowania przerzutów (IV stadium nowotworu) wśród pacjentów z nowotworem złośliwym jelita grubego odnaleziono w europejskich rejestrach nowotworów (odnaleziono 4 rejestry publikujące informacje o stadium zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy) [15–18].

Dostępne dane o stadium nowotworu w momencie diagnozy raportowane bezpośrednio przez rejestry onkologiczne obejmują następujące regiony: Czechy, Słowacja, Irlandia oraz Słowenia. Odsetek pacjentów z przerzutami synchronicznymi wynosi wg tych rejestrów 20–31% (Tabela 11).

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w rejestrach europejskich

Rejestr	Czas diagnozy	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi	Kody
Słowenia	2013	23,32%	C18-C20
Irlandia	2005–2009	24,79%	C18-C20
Czechy	2014	20,16%	C18-C20
Słowacja	2008	30,80%	C18-C20
Średnia		24,77%	C18-C20

Spośród publikacji odnalezionych w ramach przeszukań bazy GBL w dwóch badaniach przedstawiono częstość występowania przerzutów synchronicznych. Odsetek pacjentów diagnozowanych w zaawansowanym stadium nowotworu na podstawie badania Banaszkiwicz 2004 [19] wynosi 31,70% natomiast na podstawie publikacji Nowicki 2016 [20] – 23,81%(Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w odnalezionych publikacjach

Publikacja	Populacja	Czas diagnozy	Uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania)
Banaszkiwicz 2004 [19]	Pacjenci z rakiem jelita grubego	1994-2002	31,70%
Nowicki 2016 [20]	Wyniki badań przesiewowych	2000-2014	15,87%

W analizie podstawowej do oszacowania częstości występowania przerzutów synchronicznych wykorzystano średnią ważoną z danych pochodzących z rejestrów z państw europejskich. Z danych wynika, że przerzuty synchroniczne występują u 24,77% chorych z rakiem jelita grubego. W ramach analiz wrażliwości rozważono najmniejszą odnalezioną wartość – 15,87% (na podstawie rejestru publikacji Nowicki 2016), oraz maksymalną raportowaną wartość 31,70% (na podstawie Banaszkiwicz 2004). W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane dane.

Tabela 13.
Odsetek pacjentów z przerzutami synchronicznymi wykorzystane w analizie

Wariant	Wartość
Analiza podstawowa	24,77%
Wariant minimalny	15,87%
Wariant maksymalny	31,70%

2.5.2.2. Przerzuty metachroniczne

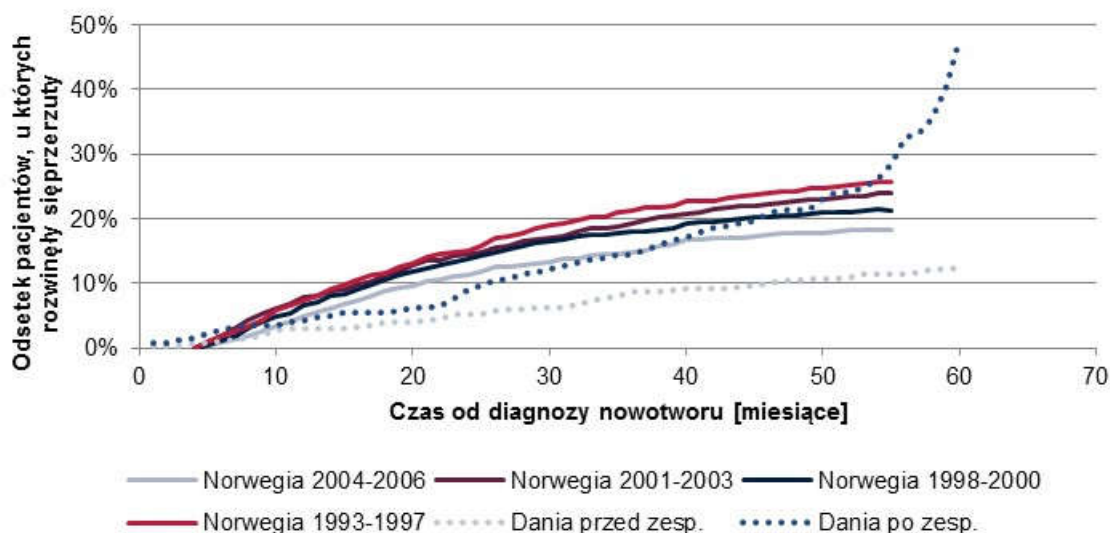
W ramach przeszukania zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej nie odnaleziono danych dotyczących odsetka metachronicznych przerzutów odległych występujących u pacjentów z nowotworem jelita grubego. W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono dwa opracowania w których przedstawiono dane umożliwiające określenie czasu do powstania przerzutów – Bernstein 2012 [5] (Norwegia) i Wille-Jørgensen 2013 [21] (Dania).

Dane duńskie przedstawiają porównanie występowania przerzutów przed i po wprowadzeniu w 2003 roku interdyscyplinarnych zespołów zajmujących się leczeniem pacjentów z rakiem jelita grubego (MTD, *Multidisciplinary colorectal cancer teams*). Wprowadzenie tych zespołów zwiększyło wykrywalność przerzutów blisko dwukrotnie (Wykres 2).

Dane norweskie przedstawiają z kolei występowanie przerzutów odległych u pacjentów zdiagnozowanych w okresach 1993 – 1997, 1998 – 2000, 2001 – 2003 oraz 2004 – 2006. Na podstawie analizy krzywych czasu do wystąpienia przerzutów trudno jednoznacznie określić kierunek zmian częstości diagnozowania przerzutów odległych w kolejnych okresach (Wykres 2).

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

Wykres 2
Czas do wystąpienia przerzutów odległych w Danii i Norwegii



Źródło: Bernstein 2012 [5] (Norwegia); Wille-Jørgensen 2013 [21] (Dania)

Przy obliczaniu liczby polskich pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne wykorzystano dane dotyczące pacjentów norweskich zdiagnozowanych w okresie 2001–2003. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ bardziej aktualne dane (pacjenci zdiagnozowani w latach 2004–2006) wskazują, że odsetek osób, u których rozwija się postać uogólniona nowotworu jest niższy (19% vs 24% po pięciu latach). Ze względu na fakt, że śmiertelność wśród pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce jest wyższa niż w Norwegii [22], ryzyko rozwinęcia się przerzutów w Polsce jest najprawdopodobniej wyższe niż to, na które wskazują najbardziej aktualne dane z Norwegii.

Odsetki pacjentów, u których rozwijają się przerzuty odległe w kolejnych latach od diagnozy nowotworu – wyznaczone na podstawie regresji logarymicznej i wykorzystane w analizie – przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 14). Ponieważ zgodnie z danymi przedstawionymi na poprzednim wykresie (Wykres 2) wraz z upływem czasu maleje odsetek pacjentów z nowo diagnozowanymi przerzutami, w

analizie ograniczono się do pacjentów zdiagnozowanych nie wcześniej niż w 2008 roku (co najwyżej 10 lat wstecz).

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

Tabela 14.
Odsetek pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne

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

Źródło: prognoza na podstawie Bernstein 2012 [5] (dane dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2001–2003)

2.5.2.3. Przerzuty do mózgu

Wystąpienie przerzutów do mózgu jest kryterium, które uniemożliwia kwalifikację chorych do proponowanego programu lekowego. W przeszukaniu przeprowadzonym w bazie GBL nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania przerzutów do mózgu wśród pacjentów z rakiem jelita grubego. W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono przegląd systematyczny Christensen 2016 (data przeglądu została określona na 15 kwietnia 2015 roku), który dotyczył częstości występowania przerzutów do mózgu wśród pacjentów z rakiem jelita grubego.

W ramach przeglądu Christensen 2016 [6] zidentyfikowano osiem publikacji określających częstość przerzutów do mózgu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 15)

Wśród ośmiu publikacji raportowanych w przeszukaniu Christensen 2016 dotyczących uogólnionego raka jelita grubego, jedna (badanie Tie 2011 [23]) dotyczyła pacjentów poddanych resekcji i dlatego nie została uwzględniona w dalszych obliczeniach. Dodatkowo nie wykorzystano badania Chyun 1980 [24] oraz Patanaphan 1993 [25] ze względu na możliwość dezaktualizacji danych (badania sprzed 2000 roku).

Raportowana częstość przerzutów do mózgu pomiędzy poszczególnymi publikacjami uwzględnionymi w obliczeniach różni się wielokrotnie (0,71%–5,15% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego), jednak wszystkie odnalezione opracowania spójnie wskazują na relatywnie niską częstość występowania tego typu przerzutów. Wartości dotyczące częstości przerzutów do mózgu raportowane w wybranych publikacjach uśredniono (średnia ważona liczbą pacjentów w badaniu) – otrzymana wartość wynosiła 2,45% pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego.

Tabela 15.
Częstość występowania przerzutów do mózgu u pacjentów z rakiem jelita grubego

Badanie	Pacjenci z przerzutami do mózgu	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego	Odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu
Sundermeyer 2005 [26]	33	1020	3,24%
Yeager 2015 [27]	37	918	4,03%
Tran 2011 [28]	27	524	5,15%
Hess 2006 [29]	7	984	0,71%
Khattak 2012 [30]	10	1207	0,83%
Średnia ważona liczbą badanych			2,45%

W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną liczbę pacjentów z uwzględnionych badań (w analizie wykorzystano odsetek pacjentów bez przerzutów, stąd od 100% odjęto oszacowaną wartość). W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz minimalny oraz maksymalny. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane wartości (Tabela 13)

Tabela 16.
Odsetki pacjentów bez przerzutów do mózgu wykorzystane w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	97,55%	Średnia ważona
Wariant minimalny	94,85%	Tran 2011 [29]
Wariant maksymalny	99,29%	Hess 2006 [30]

2.5.2.4. Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego – podsumowanie

Zestawienie danych dotyczących liczby pacjentów z uogólnioną postacią raka jelita grubego zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Oszacowanie liczby pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego – analiza podstawowa

Populacja	Odsetek	2018	2019	2020
Nowo rozpoznany raka jelita grubego	-	19 255	19 703	20 152
Pacjenci z przerzutami synchronicznymi	24,77%	4 769	4 880	4 991
Pacjenci z przerzutami metachronicznymi	-	3 311	3 396	3 481
Razem – pacjenci z przerzutami	-	8 080	8 277	8 472
Pacjenci bez przerzutów do mózgu	97,55%	7 882	8 074	8 265

2.5.3. Radykalne leczenie operacyjne

Możliwość wykonania radykalnego leczenia operacyjnego to warunek wykluczający pacjentów z terapii w ramach projektowanego programu lekowego. W celu odnalezienia odsetka pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przeszukano zasoby GBL. Nie odnaleziono badań określających u jakiej części pacjentów w Polsce z rakiem jelita grubego w stadium IV przeprowadza się radykalną operację. W publikacji Hołówko 2014 [31] autorzy określają, że tylko 10-25% pacjentów z przerzutami do wątroby i jelita grubego kwalifikuje się do radykalnego leczenia chirurgicznego. Autorzy badania powołują się na publikacje Adam 2004 [32] oraz Manfredi 2006 [7].

W publikacji Adam 2004 [32] spośród 1439 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego zdiagnozowanych w latach 1988-1999 resekcyjnie leczonych było 23% z nich (335). Z publikacji Manfredi 2006 [7] wynika, że wśród 13 463 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, 3 655 poddano resekcji, z czego 7,2% wśród pacjentów z przerzutami synchronicznymi oraz 19,8% z przerzutami metachronicznymi. Z publikacji Manfredi 2006 [7] wynika, że radykalne zabiegi chirurgiczne w przerzutach metachronicznych są wykonywane około 3-krotnie częściej niż w przerzutach synchronicznych.

Tabela 18.
Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego

Publikacja	Źródło	okres	Typ przerzutów	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów poddanych resekcji	Ogółem	Resekcja - przerzuty synchroniczne	Resekcja - przerzuty metachroniczne
Adam 2004		1988-1999	wątroba	1439	335	23,28%	-	-
Manfredi 2006	Cancer registry of Burgundy (Francja)	1996-2000	wątroba	13463	3655	27,15%	7,20%	19,80%

Dane z obu publikacji są spójne. W analizie podstawowej wykorzystano wartości z badania Manfredi 2006 ze względu na podział na pacjentów z przerzutami synchronicznymi i metachronicznymi.

Odsetki osób kwalifikowanych do radykalnego zabiegu operacyjnego wśród pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium IV oszacowano przy założeniu częstości występowania przerzutów synchronicznych i metachronicznych zgodnie z metodyką opisaną w poprzednim rozdziale (rozdział 2.5.2). Przeciętnie radykalny zabieg operacyjny można przeprowadzić u 12,37% chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Jest to odsetek niższy niż wartość przedstawiona w opracowaniu Van Cutsem 2006 [33], w którym podjęto próbę zestawienia wspólnych europejskich wytycznych postępowania w zaawansowanym raku jelita grubego i z którego wynika, że tylko u 15% pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego możliwe jest przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego. W związku z tym, wartość z opracowania Van Cutsem 2006 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Podsumowanie wykorzystanych odsetków (uwzględniono odsetek pacjentów u których nie jest możliwe przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19)

Tabela 19.

Wykorzystany w analizie odsetek pacjentów u których nie możliwe jest przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego wykorzystany w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	87,63%	Manfredi 2006 [7]
Analiza wrażliwości	85,00%	Van Cutsem 2006 [33]

2.5.4. Odsetek pacjentów bez mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF

Kryterium kwalifikacji do programu lekowego obejmuje wykluczenia obecności mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3., i 4. obu genów) oraz w genie *BRAF*.

W celu oszacowania odsetka pacjentów bez mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* oraz *BRAF* skorzystano z bazy COSMIC (*Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer*) [8], która gromadzi oraz udostępnia dane dotyczące częstości występowania mutacji genów u pacjentów z nowotworami. Dane są pozyskiwane z publikacji naukowych indeksowanych w bazie PubMed. W poniższej tabeli zastawiono dane raportowane w bazie COSMIC (Tabela 20).

Tabela 20.

Dane z bazy COSMIC dotyczące mutacji w raku jelita grubego

GEN	Próbki z mutacją	Próbki	Odsetek pacjentów z mutacją	Odsetek pacjentów bez mutacji
KRAS	23524	71408	32,94%	67,06%
NRAS	384	10730	3,58%	96,42%
BRAF	10161	82239	12,36%	87,64%

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację De Roock 2010 [34], w której opisano wyniki pierwotnych próbek DNA 773 pacjentów leczonych cetuksymabem w latach 2001-2008 zebranych z 11 ośrodków w siedmiu krajach europejskich. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania mutacji w analizowanych genach. (Tabela 21)

Tabela 21.

Dane z publikacji De Roock 2010

Gen	Pacjenci z mutacją	Liczba badanych	Odsetek pacjentów z mutacją	Odsetek pacjentów bez mutacji
KRAS	299	747	40,03%	59,97%
NRAS	17	644	2,64%	97,36%
BRAF	36	761	4,73%	95,27%

W zasobach GBL odnaleziono 5 badań (w tym referencje do badań) dotyczących częstości występowania mutacji wśród pacjentów z rakiem jelita grubego. W poniższej tabeli przedstawiono raportowane dane (Tabela 22)

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z mutacjami w genach KRAS, NRAS i BRAF oszacowany na podstawie badań odnalezionych w GBL

Źródło	Odsetek występowania mutacji w genie KRAS	Odsetek występowania mutacji w genie NRAS	Odsetek występowania mutacji w genie BRAF
Śliwczyński 2011 [35]	40,00%	-	-
Trzeciak 2000 [36]	30,91%	-	-
Douillard 2010 [37]	45,62%	7,49%	8,27%
Schwartzberg 2014 [38]	45,08%	11,01%	-
Heinemann 2013 [39]	19,46% ^a	-	-

a) dotyczy tylko mutacji w eksonie 2

W publikacji Łacko 2011 [40] autorzy raportują, że mutacje w genie *KRAS* występują u około 40% pacjentów, mutacje w genie *NRAS* u około 3-8%, natomiast *BRAF* u około 8-10%. Na podstawie publikacji wynika, że powyższe mutacje występują zawsze oddzielnie. Zatem odsetek pacjentów, u których występują mutacje w genach *KRAS*, *NRAS* oraz w genie *BRAF* to suma odsetków dotyczących występowania poszczególnych mutacji w genach.

W analizie podstawowej wykorzystano wartości z bazy COSMIC. W ramach analiz wrażliwości rozważono minimalne oraz maksymalne wartości dotyczące odsetka pacjentów bez mutacji.

Tabela 23.
Odsetek pacjentów bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF

Wariant	Odsetek pacjentów z mutacjami w genach			Odsetek pacjentów z mutacją	Odsetek pacjentów bez mutacji
	KRAS	NRAS	BRAF		
Analiza podstawowa	32,94%	3,58%	12,36%	48,88%	51,12%
Wariant minimalny	45,62%	11,01%	12,36%	68,99%	31,01%
Wariant maksymalny	30,91%	2,64%	4,73%	38,28%	61,72%

2.5.5. Kwalifikacja do chemioterapii

Nie u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego można zastosować chemioterapię lub zastosowanie takiego leczenia jest celowe. Od tej opcji leczenia odstępuje się, gdy u pacjenta możliwe jest przeprowadzenie radykalnej resekcji przerzutów, a także gdy stan chorego nie pozwala na zastosowanie leków o wysokiej toksyczności lub gdy przerzuty są tak zaawansowane, że chemioterapia nie przyniesie pacjentowi korzyści. Odsetek pacjentów kierowanych na chemioterapię zmniejsza się

wraz wiekiem chorego. W jednym z odnalezionych opracowań wskazywano, że odsetek ten wynosi 80-90% u chorych poniżej 50 r.ż, 65-75% u pacjentów w grupie wiekowej 50-69, ok. 40% w grupie osób w wieku 70-79 lat i tylko ok. 10% u pacjentów powyżej 80 roku życia. [41]

W ramach przeszukania zasobów GBL nie odnaleziono polskich publikacji raportujących odsetek pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego kwalifikujących się do chemioterapii.

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

Tabela 24.
Częstość stosowania opcji leczenia raka jelita grubego wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Rok analizy	Radioterapia	Leczenie chirurgiczne	Chemioterapia	Leczenie paliatywne
2004	22,73%	74,13%	57,65%	40,00%
2005	21,55%	77,23%	59,03%	39,79%
2006	23,49%	76,47%	60,62%	40,61%
2007	22,55%	76,33%	59,68%	38,81%
2008	16,00%	82,33%	54,79%	37,04%
2009	19,55%	84,82%	54,39%	34,76%
2010	19,00%	84,59%	54,41%	31,27%
2011	20,57%	85,35%	54,41%	26,23%
2012	18,27%	83,36%	51,70%	18,36%
Średnia	20,41%	80,51%	56,30%	34,10%

Dane NFZ określają częstość stosowania schematów terapeutycznych w kolejnych latach kalendarzowych u wszystkich pacjentów z diagnozą raka jelita grubego, jednak dostępne dane nie umożliwiają wyróżnienia pacjentów z przerzutowym nowotworem. Z danych NFZ wynika, iż 52% wszystkich pacjentów leczonych było chemioterapią w 2012 roku (Tabela 24), jednak z uwagi na fakt, iż chemioterapia jest opcją stosowaną przede wszystkim u pacjentów z zaawansowanym nowotworem, odsetek ten dla chorych z mCRC powinien być wyższy. W polskiej publikacji, w której podano taki odsetek dla chorych z przerzutami, Krzemieniecki 2009 [9] (odnaleziona w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet), bazuje prawdopodobnie na opinii ekspertów. Wskazano w niej, iż 65% chorych z mCRC leczonych jest w pierwszej linii chemioterapią.

W analizie wpływu na budżet przyjęto konserwatywnie, że odsetek pacjentów, u których można zastosować chemioterapię, to wartość przedstawiona w publikacji Krzemieniecki 2009 [9], tj. 65%. Ponieważ jednak przedstawione oszacowanie cechuje się niską wiarygodnością, w analizie wrażliwości przedstawiono także wariant oszacowany na podstawie dostępnych danych NFZ (średnia z lat 2004-2012 wynosząca 56,3 %). W poniższej tabeli zastawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 25).

Tabela 25.
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii wykorzystany w analizie

Wariant	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	65,00%	Krzemieniecki 2009 [9]
Analiza wrażliwości	56,30%	Dane NFZ

2.5.6. Dobra sprawność ogólna i brak przeciwwskazań dla terapii skojarzonej

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji docelowej w kolejnych krokach, wykorzystane dane oraz otrzymane wartości.

Tabela 27.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej - podsumowanie

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów		
		2018	2019	2020
Liczba chorych z noworozpoznanym rakiem jelita grubego	Prognoza na podstawie danych za 1999-2014	19 255	19 703	20 152
Liczba chorych w stadium uogólnionym nowotworu (pacjenci z przerzutami) – diagnoza w danym roku, w tym	-	8 080	8 277	8 472
liczba chorych z przerzutami synchronicznymi	24,77%	4 769	4 880	4 991
liczba chorych z przerzutami metachronicznymi	Od 8% do 1% rocznie w 1–10 roku od diagnozy ^a	3 311	3 396	3 481
Liczba chorych bez z przerzutów do mózgu	97,55%	7 882	8 074	8 265
Liczba chorych u których zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego jest niemożliwe	87,63%	6 907	7 075	7 242
Liczba chorych bez mutacji w genach KRAS, NRAS oraz w genie BRAF	51,12%	3 531	3 617	3 703
Liczba pacjentów kwalifikująca się do chemioterapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI	65,00%	2 295	2 351	2 407
Liczba pacjentów z dobrą sprawnością ogólną i brakiem przeciwwskazań do terapii skojarzonej				

a) wzięto pod uwagę chorych zdiagnozowanych max. 10 lat wstecz

2.6. Schematy leczenia mCRC

2.6.1. Aktualne terapie

W analizie wpływu na budżet uwzględniono 3 schematy chemioterapii stosowane w terapii I linii mCRC: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI. Nie odnaleziono aktualnych polskich danych określających udział tych schematów w terapii zaawansowanego raka jelita grubego. Dane z badania ankietowego

przeprowadzonego w 2008 roku wskazują, że FOLFOX i FOLFIRI miały porównywalny udział w terapii, CAPOX wówczas nie był stosowany (Tabela 26). Dostępne dane nie pozwalają określić w jaki sposób zmieniła się praktyka kliniczna na przestrzeni ostatnich 9 lat.

Wobec powyższego oraz braku danych odnośnie stosowania schematu CAPOX w leczeniu raka jelita grubego (substancje wchodzące w skład schematu CAPOX refundowane są również w innych wskazaniach) oraz braku danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem jelita grubego, u których jest stosowany, w analizie podstawowej założono, iż schemat CAPOX nie jest stosowany, a schemat FOLFOX i FOLFIRI mają równe udziały w terapii I linii w populacji docelowej, tj. po 50%.

W analizie wrażliwości przedstawiono także wyniki przy założeniu, że wśród aktualnych terapii I linii w populacji docelowej schematy z oksaliplatyną mają 50% udział – w tym FOLFOX i CAPOX po równo 25%, a schemat bez oksaliplatyny – FOLFIRI – pozostałe 50%.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [43], przeżycie pacjentów z mCRC wynosi przeciętnie 2–3 lata. W okresie prognozy wpływu na budżet (3 lata) przeciętny pacjent z rakiem jelita grubego otrzyma zatem z dużym prawdopodobieństwem więcej niż jedną linię terapii. Kompleksowa ocena wpływu na budżet wymaga uwzględnienia także tego aspektu, co uczyniono w niniejszej analizie.

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

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

W III linii leczenia schematach rozpoczynających się od FOLFOX/CAPOX refundowane są dwa leki z grupy anty-EGFR: panitumumab oraz cetuksymab. W analizie uwzględniono wyłącznie panitumumab, co w świetle nieznacznie niższych kosztów leczenia tym lekiem [3] jest upraszczającym i konserwatywnym założeniem.

Zgodnie z wcześniejszymi założeniami, w analizie podstawowej 50% pacjentów leczonych będzie ścieżką rozpoczynającą się od FOLFOX, a 50% – tą rozpoczynającą się od FOLFIRI.

Dane dotyczące długości leczenia w poszczególnych liniach terapii i odsetka pacjentów leczonych aktywnie lub paliatywnie zebrano w ramach analizy ekonomicznej. Na podstawie wyników z badania PRIME przyjęto, że spośród wszystkich pacjentów leczonych FOLFOX/FOLFIRI kierowanych na leczenie II linii, 36,4% leczonych będzie paliatywnie. W analizie wrażliwości, dla schematu leczenia rozpoczynającego się od CAPOX, przyjęto identyczną częstość stosowania terapii II linii jak dla FOLFOX (Tabela 28).

Tabela 28.
Częstość stosowania terapii II linii po FOLFOX/FOLFIRI

Terapia II linii:	Anty-EGFR + FOLFOX	Anty-EGFR + FOLFIRI	BEV + FOLFOX	BEV + FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI	BSC
Dane z ramienia FOLFOX badania PRIME	–	19,4%	–	13,0%	–	31,2%	36,4%
FOLFOX → CAPOX →	–	–	–	–	–	63,6% ^a	36,4%
FOLFIRI →	–	–	31,8% ^b	–	31,8% ^b	–	36,4%

a) Założono, że wszyscy pacjenci leczeni aktywnie w badaniu PRIME leczeni będą FOLFIRI; b) Założono, że część pacjentów po FOLFIRI nieotrzymująca BSC otrzyma FOLFOX oraz bewacyzumab + FOLFOX w równym odsetku.

Odsetki pacjentów otrzymujących terapię II linii po FOLFOX/FOLFIRI, przy uwzględnieniu czasu do progresji oraz przeżycia, wyznaczono w modelu symulacyjnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami na podstawie badania PRIME, u 44% pacjentów wdrażane jest aktywne leczenie II linii, u 25% – leczenie paliatywne, a 31% chorych umiera w trakcie leczenia I linii.

W dostosowywanym modelu symulacyjnym nie uwzględniono możliwości wprowadzenia III linii aktywnego leczenia. Na potrzeby analizy wpływu na budżet obliczenia w modelu zmodyfikowano w ten sposób, aby możliwe było wyznaczenie odsetka pacjentów u których występuje progresja choroby po II linii leczenia. Następnie założono, że spośród wszystkich pacjentów z drugą progresją, odsetek chorych kierowanych na BSC jest równy średniemu odsetkowi pacjentów leczonych BSC po pierwszej progresji – 41% (średnia z 36,4% i 45,6%, por. Tabela 28, Tabela 29), a pozostali pacjenci otrzymują aktywne leczenie III linii.

2.6.2. Nowe terapie

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

Podobnie jak dla aktualnych terapii, także w tym przypadku rozważono kolejne linie leczenia. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym, w II linii leczenia nie będzie można zastosować BEV + FOLFOX, gdyż taką terapię można przeprowadzić wyłącznie u pacjentów nie leczonych wcześniej oksaliplatyną. Ponadto program lekowy nie dopuszcza możliwości stosowania leków anty-EGFR u pacjentów, u których już wcześniej zastosowano lek z tej grupy. Wobec powyższego założono, że po progresji choroby po leczeniu PMAB + FOLFOX w drugiej linii zastosowana zostanie chemioterapia nie oparta na oksaliplatynie – a więc FOLFIRI, bądź leczenie paliatywne. Częstość stosowania tych dwóch terapii określono analogicznie jak dla aktualnie stosowanych schematów – w analizie ekonomicznej, na podstawie PRIME. Spośród wszystkich pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX kierowanych na leczenie II linii, 45,6% leczonych będzie paliatywnie (Tabela 29).

Tabela 29.
Częstość stosowania terapii II linii po schemacie PMAB + FOLFOX

Terapia II linii:	BEV + FOLFOX	BEV + FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI	BSC
Dane z ramienia PMAB + FOLFOX badania PRIME	–	16,2%	–	38,2%	45,6%
PMAB + FOLFOX →	–	–	–	54,4% ^a	45,6%

a) Założono, że wszyscy pacjenci leczeni aktywnie w badaniu PRIME leczeni będą FOLFIRI

2.7. Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej

Wskazanie panitumumabu obejmujące leczenie I linii mCRC wpisane zostało do charakterystyki produktu leczniczego w listopadzie 2011 roku [44]. W ramach niesystematycznego przeszukania nie odnaleziono danych dotyczących rzeczywistego rozpowszechnienia lub prognoz rozpowszechnienia panitumumabu na rynkach zagranicznych.

W ocenie możliwego rozpowszechnienia analizowanej terapii wykorzystano informacje o skali rozpowszechnienia inhibitorów anty-EGFR w III/IV linii chemioterapii w Opolskim Centrum Onkologii [45] (jedyne ośrodek dla którego zidentyfikowano tego typu dane).

Dane Opolskiego Centrum Onkologii odnoszące się do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego przedstawione zostały w prezentacji dr Kazimierza Drosika pt. „Innowacje w onkologii – jakość danych w ocenie dostępu do leków innowacyjnych” [45] wygłoszonej w trakcie seminarium nt. innowacji w onkologii. Dane te obejmują liczbę pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych w okresie od lipca 2012 roku do czerwca 2013 roku, tj. w trakcie pierwszego roku obowiązywania programu lekowego dla mCRC. W prezentacji przedstawiono liczbę pacjentów leczonych kolejnymi liniami chemioterapii, a także liczbę pacjentów leczonych substancjami dostępnymi w ramach programu lekowego – bewacyzumabem, cetuksymabem i panitumumabem (Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 30.
Liczba pacjentów z mCRC leczonych w ramach programu lekowego w Opolskim Centrum Onkologii

Substancja	Liczba pacjentów
Bewacyzumab	10
Panitumumab	13
Cetuksymab	4

Tabela 31.
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią w Opolskim Centrum Onkologii

Linia chemioterapii	Liczba pacjentów
Chemioterapia adjuwantowa	63
Chemioterapia neoadjuwantowa	5
I linia	115
II linia	69

Linia chemioterapii	Liczba pacjentów
III linia	38
IV linia	17
Razem – linie leczenia ^a	307
Razem – pacjenci	243

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

Zgodnie z założeniami obowiązującego programu lekowego, inhibitory EGFR mogą być stosowane od 3 linii leczenia. Łącznie w ciągu roku obowiązywania programu lekowego terapię III lub IV linii leczenia zastosowano 55 razy (u jednego pacjenta można było zastosować więcej niż 1 linię leczenia w tym okresie, przyjęto upraszczająco, że w zakresie III i IV linii taka sytuacja nie występowała), z czego u 17 pacjentów zastosowano inhibitor EGFR. Po uwzględnieniu wyłącznie osób z nieobecną mutacją w genie *KRAS* (67,06%, kryterium kwalifikacji do leczenia III linii) otrzymuje się, że wśród ok. 37 pacjentów, którzy mogliby potencjalnie stosować panitumumab lub cetuksymab, u 17 osób (tj. około 46%) został zastosowany inhibitor EGFR.

W oparciu o powyższe oszacowania i brak alternatywnych źródeł danych przyjęto, że docelowy poziom rozpowszechnienia panitumumabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wyniesie 46,09%. Przyjęto, że pułap ten osiągnięty będzie w 3. roku realizacji programu lekowego (pacjenci włączeni do terapii w roku 2020). Zatem na podstawie oszacowanej liczebności populacji docelowej w 2020 roku (Tabela 27) wynika, że spośród 1 245 pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia PMAB w I linii zaawansowanego raka jelita grubego 574 (46,09%) otrzyma panitumumab. W celu wyznaczenia liczby pacjentów włączonych do programu leczenia PMAB w pierwszych dwóch latach wykorzystano liczbę sprzedanych jednostek panitumumabu w pierwszych trzech latach refundacji w III i IV linii leczenia mCRC (PMAB refundowany jest od lipca 2012 roku, wykorzystano dane z okresu lipiec 2012 – czerwiec 2015) i założono, że analogiczny trend będzie zaobserwowany w liczbie pacjentów stosującej panitumumab w przypadku refundacji w leczeniu I linii mCRC. (Tabela 32). Oszacowane w ten sposób liczebności odniesiono do prognozowanej liczby pacjentów spełniającej kryteria kwalifikacji do programu w latach 2018-2019 (Tabela 33).

Tabela 32.
Liczba sprzedanych jednostek panitumumabu w okresie lipiec 2012 – czerwiec 2015

Parametr	07.12-06.13	07.13-06.14	07.14-06.15
Liczba sprzedanych jednostek	1 115 631	1 595 454	2 055 986
Wzrost w porównaniu do roku wcześniejszego	-	43,01%	28,87%

Tabela 33.
Rozpowszechnienie panitumumabu

Parametr	1 rok realizacji programu	2 rok realizacji programu	3 rok realizacji programu
Liczebność populacji docelowej	■	■	■
Liczba pacjentów włączonych do programu w danym roku	■	■	■
Rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej	26,23%	36,62%	46,09%

a) oszacowane przy założeniu wzrostu między pierwszym a drugim rokiem na poziomie 43,01%, oraz między drugim a trzecim na poziomie 28,87%
b) obliczone jako iloraz liczby pacjentów włączonych do programu i liczby pacjentów z populacji docelowej

Ze względu na niepewność oszacowanych danych w ramach analizy wrażliwości rozważono rozpowszechnienie PMAB wyższe o 10 punktów procentowych w każdym roku oraz o 10 punktów procentowych niższe. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Rozpowszechnienie PMAB w populacji docelowej

Wariant	1 rok realizacji programu	2 rok realizacji programu	3 rok realizacji programu
Analiza podstawowa	26,23%	36,62%	46,09%
Wariant minimalny	16,23%	26,62%	36,09%
Wariant maksymalny	36,23%	46,62%	56,09%

2.8. Zastępowanie aktualnych terapii przez panitumumab

W analizie założono proporcjonalne zastępowanie aktualnie stosowanych schematów przez schemat rozpoczynający się od schematu PMAB + FOLFOX. W poniższej tabeli zestawiono rozpowszechnienie schematów stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego uwzględnionych w analizie w wariantcie podstawowym.

Tabela 35.
Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej w I linii – analiza podstawowa

Scenariusz	PMAB + FOLOFOX	FOLFOX	FOLFIRI	CAPOX
Istniejący	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%
26,23%	36,89%	36,89%	0,00%	0,00%
Nowy				
36,62%	31,69%	31,69%	0,00%	0,00%
46,09%	26,95%	26,95%	0,00%	0,00%

2.9. Koszty

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

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

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

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

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

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

odsetek pacjentów stosujących FOLFIRI / BSC w drugiej linii został wyznaczony na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność PMAB w I linii mCRC (por. rozdział 2.6.1).

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

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

bądź:

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

Odsetki pacjentów stosujących terapie drugiej linii zostały wyznaczone na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność panitumumabu w I linii mCRC (por. rozdział 2.6.1).

W przypadku schematu rozpoczynającego się od FOLFIRI założono identyczną skuteczność FOLFOX i FOLFIRI (konserwatywne względem wyników porównania tych interwencji przez NICE [46, 47]) oraz BEV + FOLFOX i BEV + FOLFIRI [48], koszty przypisano stosownie do nazwanych schematów.

Obliczenia w modelu zostały zmodyfikowane, aby wyodrębnić pacjentów z progresją choroby po II linii aktywnego leczenia. U takiej grupy pacjentów rozważane jest wdrożenie III linii leczenia. Założono, że odsetek pacjentów leczonych BSC w III linii odpowiada średniemu odsetkowi pacjentów leczonych BSC w II linii. W III linii rozważono leczenie wyłącznie PMAB (por. rozdział 2.6.1). Średnią liczbę cykli leczenia PMAB ustalono na podstawie badania randomizowanego oceniającego skuteczność PMAB vs BSC w III linii mCRC (10 cykli) [49].

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

Panitumumab

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zgodnie ze zużyciem leku opisanym w analizie ekonomicznej [43], na 1 cykl leczenia zużywane jest średnio 4,273 fiołki po 5 ml (427 mg substancji). Wartość ta została oszacowana przy założeniu *wastage* z tolerancją 30 mg, tzn. jeżeli podanie całkowitej dawki wyznaczonej jako 6 mg/kg wymaga napoczczenia kolejnej fiołki, z której wykorzystane zostanie mniej niż 1,5 ml koncentratu (30 mg substancji czynnej), kolejna fiołka nie jest napoczynana, a pacjent otrzymuje dawkę odpowiadającą liczbie pełnych fiołek, która jest niższa od dawki zalecanej o nie więcej niż 30 mg. Wyznaczone w ten sposób zużycie leku zostało wykorzystane do obliczenia kosztów PMAB na cykl leczenia w analizie podstawowej (Tabela 37). Do obliczeń przyjęto fiołkę o objętości 5 ml, jednak z punktu widzenia kosztów nie ma to wpływu na wyniki, gdyż koszt za mg substancji jest identyczny dla obu wielkości fiołek PMAB.

W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu braku *wastage*, zużycie leku na cykl w takim przypadku wynosi 4,091 fiolki a 5 ml (409 mg substancji) – Tabela 37.

Tabela 37.
Koszty cyklu terapii panitumumabem

Analiza	Lek	Zużycie (fiolki)	Koszt leków na 1 cykl	
Analiza podstawowa (wastage z tolerancją 30 mg):		4,273		
Analiza wrażliwości (bez wastage):	Panitumumab 1 fiolka a 5 ml	4,091		
Analiza wrażliwości (wastage)		4,586		

Schematy leczenia

Schematy leczenia uwzględnione w analizie obejmują:

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

Koszty wyżej wymienionych schematów ustalono na podstawie cen leków z obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku [3]. Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej [43].

Dla BEV przyjęto zużycie na podstawie danych z PRIME opisanych szczegółowo w analizie ekonomicznej (Tabela 38)

Tabela 38.
Koszty jednego cyklu terapii dla uwzględnionych schematów leczenia

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Dł. cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień			Koszt leków na 1 cykl	Koszt leków na 1 cykl	Koszt leków na 1 cykl	Koszt leków na 1 cykl
PMAB + FOLFOX	Panitumumab	6 mg/kg	14	1	1						
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	111,09 zł		56,91 zł			
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	119,29 zł		81,34 zł			
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	54,29 zł		47,74 zł			
BEV + FOLFOX	Bevacizumab	10 mg/kg	14	1	1	10 428,84 zł	10	6 310,95 zł	6 496,94 zł		
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	111,09 zł	713,50 zł	56,91 zł			

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Dł. cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków		Koszt leków	
						na 1 cykl	na 1 cykl	na 1 cykl	na 1 cykl
	Folinian wapniowy	200 mg/m ²		2	1	119,29 zł		81,34 zł	
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	54,29 zł		47,74 zł	
PMAB	Panitumumab	6 mg/kg	14	1	1				
	Oksaliplatyna	85 mg/m ²		1	1	111,09 zł		56,91 zł	
FOLFOX	Folinian wapniowy	200 mg/m ²	14	2	1	119,29 zł	284,66 zł	81,34 zł	185,99 zł
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	54,29 zł		47,74 zł	
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	925 mg/m ²	21	14	2	529,14 zł	699,04 zł	173,21 zł	260,24 zł
	Oksaliplatyna	130 mg/m ²		1	1	169,90 zł		87,04 zł	
	Irynotekan	180 mg/m ²		1	1	510,60 zł		158,97 zł	
FOLFIRI	Folinian wapniowy	200 mg/m ²	14	2	1	119,29 zł	684,18 zł	81,34 zł	288,05 zł
	Fluorouracyl	400+600 mg/m ²		2	1	54,29 zł		47,74 zł	

Monitorowanie, diagnostyka, podanie leków i inne koszty

Poza kosztami leków w analizie uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania terapii, podania leków oraz leczenia działań niepożądanych. Zestawienie wartości kosztów wykorzystanych w analizie ekonomicznej zawiera kolejna tabela (Tabela 39). Przedstawione koszty dotyczą 2-tygodniowego cyklu terapii.

Tabela 39.
Koszty z modelu ekonomicznego na podstawie których wygenerowano koszty dla analizy wpływu na budżet

Schemat	Monitorowanie i diagnostyka / cykl leczenia	Koszt podania / cykl leczenia
PMAB + FOLFOX	146 zł	936 zł
BEV + FOLFOX	90 zł	936 zł
FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI	60 zł	1 040 zł

Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględniono tylko w przypadku I linii leczenia. W analizie klinicznej brak jest danych odnośnie częstości występowania działań niepożądanych w przypadku schematów FOLFIRI oraz BEV + FOLFOX stosowanych w drugiej linii leczenia. Przypisanie tym schematom takich samych wartości tego parametru jak w przypadku schematu FOLFOX nie różnicuje tego kosztu. Średni koszt leczenia działań niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Dla

uproszczenia, koszty leczenia działań niepożądanych naliczono jednorazowo, wszystkim pacjentom z populacji docelowej z uwzględnieniem schematu leczenia.

Tabela 40.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w modelu

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
PMAB+FOLFOX	1 115,93 zł	1 124,55 zł
FOLFOX	801,99 zł	804,75 zł
BEV+FOLFOX	0 zł	0 zł
FOLFIRI	0 zł	0 zł

2.10. Analiza wrażliwości

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

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

[Redacted header text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
2	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
2	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
3	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
4	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
5	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
6	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
7	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
8	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
9	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
10	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
11	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
12	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
13	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
14	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
15	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3

[Redacted Section Header]

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
2	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
3	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
4	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
5	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
6	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
7	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
8	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3
9	1.1.1	1.1.2	1.1.3	2.1.1	2.1.2	2.1.3

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3
1						
2						

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		
	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego obejmują – poza kryteriami w obowiązującym programie lekowym – konieczność oceny stanu genów *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie *BRAF*.

Prawdopodobna jest konieczność wskazania ośrodków i zwalidowania metod diagnostycznych dla oceny mutacji w genie. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zamawiającego, obecnie w Polsce jest 5 ośrodków, w których możliwe jest przeprowadzenie badania mutacji genów *KRAS* i *NRAS* (ośrodki w Warszawie, Kielcach, Krakowie, Lublinie i Białymstoku) [43].

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

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

Tabela 76.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu panitumumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zdefiniowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

[Redacted text block]

7. OGRANICZENIA

- Koszty prowadzenia terapii z zastosowaniem panitumumabu i jego komparatorów w przebiegu leczenia określono na podstawie analizy ekonomicznej [43], z tego powodu wszystkie ograniczenia tej analizy są również ograniczeniami niniejszego opracowania.
- Liczba pacjentów diagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego określona została na podstawie raportów KRN [4]. Choć wydaje się, że w odniesieniu do zapadalności na nowotwory w Polsce jest to źródło o najwyższej wiarygodności, należy mieć na uwadze, że dane NFZ opisywane w kilku publikacjach wskazują na rozbieżne (zarówno niższe, jak i wyższe) wskaźniki zapadalności na raka jelita grubego [35, 50, 51]. Nie udało się ustalić przyczyn tych rozbieżności.
- Odsetek pacjentów, u których nowotwory diagnozowane są w stadium przerzutowym określono na podstawie rejestrów europejskich. Raporty KRN nie obejmują stadiów progresji choroby. Odnaleziono dwie publikacje dotyczące występowania przerzutów dla populacji polskiej. Jedne z nich dotyczą chorych poddawanych interwencji chirurgicznej, a więc populacji różnej od populacji ogólnej osób z diagnozą raka jelita grubego (Banaszkiewicz 2004 [19]). Publikacja Nowicki 2016 [20] jest natomiast opisem wyników badania przesiewowego w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego za pomocą kolonoskopii (dane dotyczą jedynie 63 osób). Wartości w polskich publikacjach są rozbieżne, od 15,9% do 31,7%. Zostały one rozważone w ramach analiz wrażliwości.
- Ryzyko rozwoju przerzutów metachronicznych zostało określone na podstawie publikacji Berstein 2012 [5], w której opisane zostały dane o progresji choroby wśród pacjentów z rakiem odbytnicy zarejestrowanych w norweskim rejestrze nowotworów. Wykorzystanie tych danych wymagało przyjęcia upraszczających założeń o zbliżonym ryzyku rozwoju przerzutów u wszystkich pacjentów z rakiem dowolnego odcinka jelita grubego oraz o podobnym ryzyku uogólnienia nowotworu u pacjentów w Polsce i Norwegii.
- W analizie przyjęto, że ok. połowa pacjentów stosujących chemioterapię to osoby z odpowiednio wysokim poziomem sprawności i dobrymi wynikami badań klinicznych (morfologia, wskaźniki czynności wątroby i nerek), by można było u nich zastosować panitumumab zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi w projekcie programu lekowego. Odniesieniem dla tego parametru była liczba pacjentów stosujących chemioterapię skojarzoną z oksaliplatyną lub irynotekaniem w badaniu ankietowym z roku 2008 (rozdział 2.5.6). Zgodnie z wytycznymi (patrz analiza problemu decyzyjnego [1]) schematy skojarzone oksaliplatyny lub irynotekanu z fluoropirymidyną są leczeniem z wyboru u pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej i bez przeciwwskazań do podania poszczególnych substancji czynnych. Zastosowanie chemioterapii w uproszczonym schemacie (np. sam fluorouracyl z folinianem wapna lub kapecytabina) jest zalecane tylko u pacjentów w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do irynotekanu lub oksaliplatyny. Mimo zbieżności wskazań obecnie dostępnych schematów skojarzonych i schematu z panitumumabem nie można wykluczyć, że kryteria programu lekowego są bardziej restrykcyjne niż obecnie stosowane reguły kwalifikacji do

leczenia skojarzonego (możliwość przeszacowania populacji) lub że odsetek pacjentów leczonych terapią skojarzoną jest obecnie wyższy niż w roku 2008 (możliwość niedoszacowania populacji).

- Ocena rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej obarczona jest znaczną niepewnością. Dostępne dane pozwalają jedynie na oszacowanie maksymalnego pułapu rozpowszechnienia (dane dla rozpowszechnienia inhibitorów EGFR w III/IV linii chemioterapii), przy czym ze względu na niewielką populację w oparciu o którą przeprowadzono obliczenia, mają one ograniczoną wiarygodność. W I linii założono identyczne rozpowszechnienie PMAB co anty-EGFR w III/IV linii terapii, wydaje się jednak, że o wdrożeniu terapii w I linii decydują inne względy (m.in. większe możliwości terapeutyczne) niż wybór terapii III/IV linii.
- W analizie nie uwzględniono refundacji cetuksymabu w I linii chemioterapii, należy się jednak spodziewać, że dla obu leków z grupy inhibitorów EGFR decyzje refundacyjne mogą być wydane w tym samym lub nieodległym momencie. W obecnym programie lekowym leki te mają równorzędną pozycję (III linia chemioterapii).

8. DYSKUSJA

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

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

Liczbę osób z zaawansowanym rakiem jelita grubego, z diagnozą przerzutów w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano na 8–8,4 tys. osób rocznie. Z tej grupy ponad 44%, tj. 3,5-3,7 tys. osób pacjentów rocznie to osoby spełniające podstawowe kryteria włączenia do programu lekowego, tzn. nieobecność mutacji w genach *RAS* i genie *BRAF* oraz brak przerzutów do mózgu.

Tylko część tej podgrupy pacjentów może realnie kwalifikować się do terapii w ramach proponowanego programu lekowego - pewna podgrupa pacjentów kwalifikuje się bezpośrednio do leczenia chirurgicznego (metastazektomia), natomiast u części osób stosuje się wyłącznie leczenie objawowe. W analizie przyjęto założenie, że 65% pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu w zakresie braku przerzutów do mózgu i nieobecności mutacji w genach *RAS* i genie *BRAF* to osoby, u których zastosowana zostanie chemioterapia. W kolejnym etapie oceny liczebności populacji docelowej przyjęto, że u ok. połowy pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii stan sprawności ogólnej i brak przeciwwskazań do oksaliplatyny umożliwi zastosowanie schematu panitumumab +FOLFOX. W ocenie tej oparto się na wynikach ankiety przeprowadzonej w 29 ośrodkach onkologicznych w 2008 roku. Ostatecznie liczebność populacji docelowej oszacowano na 1187–1245 nowych pacjentów rocznie.

Należy mieć na uwadze, że w wielu krokach obliczania liczebności populacji docelowej konieczne było przyjęcie pewnych uproszczeń i w rzeczywistości wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia może różnić się od populacji uwzględnionej w obliczeniach. Niepewność dotycząca liczby pacjentów leczonych i diagnozowanych z rozpoznaniem raka jelita grubego znajduje swoje odzwierciedlenie w odnalezionych analizach danych NFZ w zakresie populacji z rakiem jelita grubego [35, 50, 51]. Pomimo deklarowania przez autorów tych analiz podobnych kryteriów włączania rekordów z baz NFZ, wskazywane w poszczególnych publikacjach wartości różnią się pomiędzy sobą wielokrotnie. Autorom tych publikacji nie udało się ponadto wyjaśnić rozbieżności pomiędzy danymi NFZ a danymi Krajowego Rejestru Nowotworów. W tym kontekście nawet parametr, który uznaje się powszechnie za wiarygodny, tj. liczba nowych rozpoznań raportowana przez KRN, może być w rozważanej sytuacji uznany za parametr niepewny.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące występowania przerzutów u pacjentów z rakiem jelita grubego określone zostały na podstawie rejestrów zagranicznych. Zakres danych zbieranych udostępnianych

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

Częstość występowania mutacji genów *RAS* i genu *BRAF* oszacowano w oparciu o dane z dużej bazy oznaczeń mutacji genów COSMIC. Ze względu na brak precyzyjnej i stałej w czasie definicji „braku mutacji”, oszacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do programu ze względu na to kryterium jest obarczone niepewnością. Niepewność w zakresie definicji przekłada się bezpośrednio na niepewność w zakresie szacowanego odsetka pacjentów bez mutacji.

Osobnego komentarza wymaga kwestia rozpowszechnienia leku. Uwzględnienie we wskazaniach rejestracyjnych dla panitumumabu leczenia w I linii przerzutowego raka jelita grubego miało miejsce w listopadzie 2011 roku [44]. W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet nie udało się odnaleźć stosownych danych, jakie pozwoliłyby na ocenę rozpowszechnienia PMAB w I linii leczenia mCRC. Poziom rozpowszechnienia, jaki przyjęto w obliczeniach, określono w odniesieniu do dostępnych danych o skali zastosowania inhibitorów EGFR w III/IV linii leczenia. Wśród 55 terapii realizowanych w Opolskim Centrum Onkologii w ciągu 1. roku realizacji programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w III lub IV linii, 17 terapii zrealizowano z zastosowaniem inhibitorów EGFR. Po uwzględnieniu faktu, że u części pacjentów poddawanych leczeniu występowały zapewne mutacje w genach *KRAS* wykluczające możliwość zastosowania inhibitorów EGFR oznacza to, że u ok. 46% osób, które mogłyby kwalifikować się do leczenia panitumumabem lub cetuksymabem w III lub IV linii chemioterapii, faktycznie leczenie takie zostało zastosowane. Pułap 46% przyjęto jako docelowe rozpowszechnienie panitumumabu w populacji docelowej w rozważanym horyzoncie analizy (III rok analizy). Ze względu na niepewność powyższych oszacowań oraz znaczące różnice w przypadku sytuacji wprowadzania leku u pacjentów w pierwszej linii i po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia przetestowano ten parametr w ramach analizy wrażliwości.

Należy zwrócić uwagę, że choć w obu przypadkach mamy do czynienia z tym samym lekiem i z podobnym wskazaniem do terapii, sytuacja wprowadzania leku u pacjentów w pierwszej linii i po niepowodzeniu poprzednich linii leczenia różni się między sobą zasadniczo. W przypadku osób, które nie odpowiedziały na dotychczasowe terapie, zakres dostępnych opcji leczenia jest już znacznie ograniczony. Decyzji o zastosowaniu potencjalnie obciążającego leczenia nie można już odkładać – inne schematy zostały już wykorzystane. Z tego powodu wydaje się, że rozpowszechnienie innowacyjnych terapii w II/IV linii powinno być wyższe niż ich rozpowszechnienie w I linii leczenia, gdy zakres dostępnych opcji jest jeszcze stosunkowo szeroki. Ograniczenie skali rozpowszechnienia panitumumabu w I linii leczenia może wynikać też z konkretnych uwarunkowań systemowych. Przy

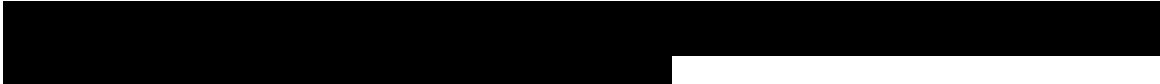
założeniu zachowania obecnego statusu refundacyjnego panitumumabu, cetuksymabu i bewacyzumabu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardową chemioterapią, zastosowanie w I linii leczenia panitumumabu wyklucza możliwość zastosowania któregoś z innowacyjnych leków na dalszym etapie leczenia. Obawa przed zamknięciem drogi do nowych leków w przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu może ograniczać skalę zastosowania panitumumabu w populacji docelowej. Z drugiej strony, należy mieć na uwadze, że pacjenci włączani tak do istniejącego, jak i projektowanego programu lekowego muszą spełniać określone kryteria sprawności ogólnej. Pomimo mniej restrykcyjnych kryteriów określonych dla pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii może się okazać, że stan zaawansowania choroby u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia jest już tak poważny, że możliwości kwalifikacji do programu lekowego są w tej grupie istotnie ograniczone. Wówczas rozpowszechnienie w I linii terapii, wśród pacjentów z nowo rozpoznanymi przerzutami, a więc prawdopodobnie bardziej sprawnych, może przewyższać rozpowszechnienie w III/IV linii leczenia. Wysoka skuteczność terapii wyrażająca się w istotnym statystycznie dłuższym przeżyciu pacjentów jest czynnikiem, który pozwala oczekiwać, że rozpowszechnienie leku w I linii leczenia, pomimo możliwości zastosowania mniej obciążających pacjentów schematów, będzie wysokie.

Obecnie pacjenci mogą korzystać z nowoczesnych terapii dopiero od drugiej linii leczenia, co praktycznie uniemożliwia wykorzystanie potencjału tych leków do leczenia radykalnego (przeprowadzenia zabiegu resekcji przerzutów). Dzięki rozszerzeniu zakresu refundacji panitumumabu, wybór momentu właściwego dla rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem preparatu innowacyjnego w populacji docelowej, będzie mógł być dokonany w sposób indywidualny dla każdego pacjenta.

9. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32785> (14.6.2017).
4. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (26.9.2013).
5. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A, Norwegian Colorectal Cancer Registry. (2012) Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal Dis* 14(10):e668–678.
6. Christensen TD, Spindler K-LG, Palshof JA, Nielsen DL. (2016) Systematic review: brain metastases from colorectal cancer? Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer* 16(1.):
7. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. (2006) Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer: *Annals of Surgery* 244(2):254–259.
8. COSMIC: Gene analysis - KRAS. Dostęp: http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=KRAS&ss=all&src=tissue&in=t&sh=&sn=large_intestine&hn=all (22.6.2017).
9. Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, Litwiniuk M, Rogowski W. (2009) Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(1):16–19.
10. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.com/> (22.6.2017).
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (19.6.2017).
12. Agencja Oceny Technologii Medycznych. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (19.6.2017).
13. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (22.6.2017).
14. Bazy - Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/gbl/bazy.php> (22.6.2017).
15. Letno porocilo 2012 - LP_2009.pdf. Dostęp: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf (26.9.2013).
16. ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf. Dostęp: <http://www.ncr.ie/sites/ncr/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf> (26.9.2013).
17. SVOD. Dostęp: <http://www.svod.cz/> (22.6.2017).
18. Cancer incidence in the Slovak Republic 2007. Dostęp: http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf (24.9.2013).
19. Banaszkiwicz Z, Bujalski D, Jarmocik P, Jawień A. (2004) Rak jelita grubego w wieku podeszłym; badanie retrospektywne.
20. Nowicki A, Kula Z, Lemanowicz M. (2016) Analiza 7965 kolonoskopii przesiewowych i wyniki leczenia wykrytych raków jelita grubego - doświadczenie jednego ośrodka.
21. Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, Holck S, Nørgaard Petersen L, Harling H, Stub Højen H, Bülow S. (2013) Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. *Colorectal Dis* 15(4):410–413.
22. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S, Group TEW. (2012) Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO-CARE study. *International Journal of Cancer* 131(7):1649–1658.
23. Tie J, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, Drummond KJ, Thomson BNJ, Usatoff V, Evans PM, Pick AW, Knight S, Carne PWG, Berry R, Polglase A, i in. (2011) KRAS Mutation Is Associated with Lung

- Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* 17(5):1122–1130.
24. Chyun Y, Hayward E, Lokich J. (1980) Metastasis to the central nervous system from colorectal cancer. *Med. Pediatr. Oncol.* 8(3):305–308.
 25. Patanaphan V, Salazar OM. (1993) Colorectal cancer: metastatic patterns and prognosis. *South. Med. J.* 86(1):38–41.
 26. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. (2005) Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 5(2):108–113.
 27. Yaeger R, Cowell E, Chou JF, Gewirtz AN, Borsu L, Vakiani E, Solit DB, Rosen N, Capanu M, Ladanyi M, Kemeny N. (2015) RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer: RAS Mutation Impact on CRC Metastasis. *Cancer* 121(8):1195–1203.
 28. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. (2011) Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 117(20):4623–4632.
 29. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. (2006) Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 106(7):1624–1633.
 30. Khattak MA, Martin HL, Beeke C, Price T, Carruthers S, Kim S, Padbury R, Karapetis CS. (2012) Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 11(4):247–254.
 31. Hołówko W, Grąt M, Hinderer B, Orlińska I, Krawczyk M. (2014) Prediction of survival in patients with unresectable colorectal liver metastases. *Pol Przegl Chir* 86(7):319–324.
 32. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* 240(4):644–657; discussion 657–658.
 33. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne C-H, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P, European Colorectal Metastases Treatment Group. (2006) Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur. J. Cancer* 42(14):2212–2221.
 34. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, i in. (2010) Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The Lancet Oncology* 11(8):753–762.
 35. Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A, Wójcik-Klikiewicz B, Biliński P, Piyush V, Krajewski-Siuda K, Krzakowski M, Paszkiewicz J. (2011) Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory Journal of Oncology* 61(3):252–261.
 36. Trzeciak L, Przybyszewska M, Nasierowska-Guttmejer A, Kołodziejcki J, Nowacki MP, Janik P, Ostrowski J. Mutacje K-RAS i p53 oraz akumulacja białka p53 w rakach jelita grubego. *Nowotwory* 200 50(1):21–27.
 37. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, i in. (2010) 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* 28(31):4697–4705.
 38. Schwartzberg L, et al. (2013) 79408 POSTER. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). Dostęp: <http://meetinglibrary.asco.org/content/79408?media=sl> (6.2.2014).
 39. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmueller J, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, i in. (2013) Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Journal of Clinical Oncology* 31(18_suppl):LBA3506–LBA3506.
 40. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *VIA MEDICA* 2011 7(4):224–229.
 41. Lemmens VEPP, de Haan N, Rutten HJT, Martijn H, Loosveld OJL, Roumen RMH, Creemers GJM. (2011) Improvements in population-based survival of patients presenting with metastatic rectal cancer in the south of the Netherlands, 1992-2008. *Clin. Exp. Metastasis* 28(3):283–290.
 42. (2008) Badanie ankietowe - Chemioterapia u pacjentów z rakiem jelita grubego. 2KMM 2008. (Chemioterapia_opracowanie_danych_070308).

43. 
44. Vectibix - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000741/human_med_001128.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (22.6.2017).
45. Drosik K. Jakość danych w ocenie dostępu do leków innowacyjnych. *Innowacje w onkologii*; 20 wrzesień 2013; Warszawa. .
46. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Full Guideline. NICE 2011. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf> (22.11.2013).
47. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. NICE 2011. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf> (22.11.2013).
48. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H, Roach N, Mun Y, Fish S, Flick ED, Dalal D, Grothey A. (2012) Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 17(12):1486–1495.
49. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. (2008) Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26(10):1626–1634.
50. Gilewski D, Koziarkiewicz A. (2012) Nie chemią, ale sposobem. *Menedżer Zdrowia* 3:44–48.
51. Didkowska JA, Wojciechowska U, Koziarkiewicz A, Strug A, Śliwczyński A. (2012) Porównanie liczebności zbiorów Krajowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Funduszu Zdrowia na przykładzie nowotworów piersi u kobiet i nowotworów jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 8(4):129–142.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC [1].....	10
Tabela 2.	Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu mCRC [1].....	11
Tabela 3.	Preparaty refundowane w terapii pacjentów z rakiem jelita grubego w Polsce.....	12
Tabela 4.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	14
Tabela 5.	Liczba pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego wg danych NFZ	15
Tabela 6.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana.....	16
Tabela 7.	Aktualna liczba pacjentów stosująca interwencje ocenianą.....	16
Tabela 8.	Wartość refundacji leków stosowanych w programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.....	17
Tabela 9.	Strategie wyszukiwania danych epidemiologicznych	23
Tabela 10.	Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce	24
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w rejestrach europejskich	25
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi w odnalezionych publikacjach	26
Tabela 13.	Odsetek pacjentów z przerzutami synchronicznymi wykorzystane w analizie.....	26
Tabela 14.	Odsetek pacjentów, u których występują przerzuty metachroniczne.....	28
Tabela 15.	Częstość występowania przerzutów do mózgu u pacjentów z rakiem jelita grubego	29
Tabela 16.	Odsetki pacjentów bez przerzutów do mózgu wykorzystane w analizie	29
Tabela 17.	Oszacowanie liczby pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego –analiza podstawowa	29
Tabela 18.	Częstość wykonywania metastazektomii w przerzutowym raku jelita grubego	30
Tabela 19.	Wykorzystany w analizie odsetek pacjentów u których nie możliwe jest przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego wykorzystany w analizie	31
Tabela 20.	Dane z bazy COSMIC dotyczące mutacji w raku jelita grubego.....	31
Tabela 21.	Dane z publikacji De Roock 2010.....	31
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z mutacjami w genach KRAS, NRAS i BRAF oszacowany na podstawie badań odnalezionych w GBL.....	32
Tabela 23.	Odsetek pacjentów bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF.....	32
Tabela 24.	Częstość stosowania opcji leczenia raka jelita grubego wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia	33
Tabela 25.	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii wykorzystany w analizie	34
	34
Tabela 27.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej - podsumowanie	35
Tabela 28.	Częstość stosowania terapii II linii po FOLFOX/FOLFIRI	37
Tabela 29.	Częstość stosowania terapii II linii po schemacie PMAB + FOLFOX	38
Tabela 30.	Liczba pacjentów z mCRC leczonych w ramach programu lekowego w Opolskim Centrum Onkologii	38
Tabela 31.	Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią w Opolskim Centrum Onkologii	38
Tabela 32.	Liczba sprzedanych jednostek panitumumabu w okresie lipiec 2012 – czerwiec 2015.....	39
Tabela 33.	Rozpowszechnienie panitumumabu	40
Tabela 34.	Rozpowszechnienie PMAB w populacji docelowej.....	40
Tabela 35.	Rozpowszechnienie schematów leczenia w populacji docelowej w I linii – analiza podstawowa	40
	42
Tabela 37.	Koszty cyklu terapii panitumumabem	43
Tabela 38.	Koszty jednego cyklu terapii dla uwzględnionych schematów leczenia.....	43
Tabela 39.	Koszty z modelu ekonomicznego na podstawie których wygenerowano koszty dla analizy wpływu na budżet.....	44

Tabela 40. Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w modelu 45

[REDACTED] 46

[REDACTED] 46

[REDACTED] 47

[REDACTED] 48

[REDACTED] 49

[REDACTED] 50

[REDACTED] 50

[REDACTED] 51

[REDACTED] 52

[REDACTED] 53

[REDACTED] 53

[REDACTED] 54

[REDACTED] 55

[REDACTED] 56

[REDACTED] 56

[REDACTED] 57

[REDACTED] 58

[REDACTED] 59

[REDACTED] 60

[REDACTED] 60

[REDACTED] 61

[REDACTED] 62

[REDACTED] 63

[REDACTED] 64

[REDACTED] 64

[REDACTED] 65

[REDACTED] 66

[REDACTED] 67

[REDACTED] 67

[REDACTED] 68

.....	68
.....	69
.....	69
.....	70
.....	71
Tabela 76. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu panitumumabu ze środków publicznych.....	72
Tabela 77. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	88

10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Schemat oszacowania populacji docelowej.....	23
Wykres 2. Czas do wystąpienia przerzutów odległych w Danii i Norwegii.....	27

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 77.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w czerwcu 2017 roku (rozdział 2.8)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 1.3.2
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.5
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdział 1.3.3
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.1
2. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.3
3. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3.3
5. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdział 3.4
6. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdział 4
7. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdziały 2.5, 2.8
8. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdziały 2.5, 2.8, 1.7
9. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 6.3	
<p>Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	<p>Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.5), nie zaprezentowano dodatkowych wariantów w tym zakresie.</p>
§ 6.4	
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
§ 6.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdział 9