

Avastin[®] (bewacyzumab)
w leczeniu I linii zaawansowanego
raka jelita grubego - analiza
ekonomiczna

Institut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 2636038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. Metodyka.....	9
1.1.1. Cel analizy	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	9
1.1.2.1. Populacja	9
1.1.2.2. Interwencja	11
1.1.2.3. Komparator.....	11
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne	13
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	13
1.1.4. Perspektywa.....	13
1.1.5. Horyzont czasowy	13
1.1.6. Dyskontowanie.....	14
1.1.7. Technika analityczna.....	14
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	14
1.1.7.2. Analiza wrażliwości	16
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	17
1.1.7.4. Walidacja konwergencji.....	17
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	17
1.2. Model decyzyjny	17
1.2.1. <i>Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną</i> 17	
1.2.1.1. Założenia modelu.....	18
1.2.1.2. Długość leczenia	20
1.2.1.3. Odsetek pacjentów leczonych	21
1.2.1.4. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia.....	21
1.2.1.5. Rezygnacje z leczenia i redukcje dawek leków	22
1.2.1.6. Koszty.....	23
1.2.1.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	23
1.2.2. <i>Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną</i>	24
1.2.2.1. Założenia modelu.....	25
1.2.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	28
1.2.2.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń	28
1.2.2.4. Użyteczności.....	31
1.2.2.5. Koszty	32
1.2.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	32
1.3. Analiza kosztów	34
1.3.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	43
1.3.7. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)	45
1.3.8. Koszty po progresji choroby	47
1.3.9. Koszty opieki paliatywnej.....	50

1.4.	Analiza progowa – zakres oszacowań.....	50
1.5.	Zestawienie kosztów – populacja pacjentów bez mutacji w genach RAS , u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.....	52
1.6.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	54
1.6.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	54
1.6.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	54
1.6.1.1.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	54
1.6.1.	<i>Analiza wrażliwości</i>	55
1.6.1.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	55
1.6.1.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	56
1.7.	Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.....	57
1.8.	Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	59
1.8.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	59
1.8.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	59
1.8.1.2.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	60
1.8.2.	<i>Analiza wrażliwości</i>	60
1.8.2.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	61
1.8.2.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	64
1.9.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	66
1.10.	Ograniczenia analizy.....	67
1.11.	Dyskusja i wnioski.....	68
2.	Załączniki.....	71
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	71
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	73
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	74
2.2.	Powierzchnia ciała.....	83
2.3.	Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera.....	83
2.4.	Kalkulacja kosztu jednostkowego terapii w oparciu o dane z komunikatu DGL za okres 05.2016-04.2017.....	85
2.5.	Kalkulacja kosztu jednostkowego terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.	90
2.6.	Wyniki dodatkowej analizy progowej: równość współczynników CUR.....	97
2.7.	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	98
2.7.1.	<i>Wyniki PSA: wariant z RSS</i>	99
2.7.2.	<i>Wyniki PSA: wariant bez RSS</i>	101
3.	Piśmiennictwo.....	103
4.	Spis tabel.....	107
5.	Spis Wykresów i diagramów.....	109

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	• Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	• Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	• Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni uczestniczący w pracach nad raportem

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: lipiec 2017 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: ROCHE POLSKA SP. Z O.O.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	działania niepożądane (ang. adverse events)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEV	bewacyzumab
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care)
CACS	zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (ang. Cachexia-Anorexia Cancer Related Syndrome)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis)
FOLFIRI	5-fluorouracyl+leukoworyna+iryntekan
FOLFOX	5-fluorouracyl+leukoworyna+oksaliplatyna
FOLFOXIRI	5-fluorouracyl+leukoworyna+oksaliplatyna+iryntekan
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. Life Years Gained)
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. Progression Free Survival)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Year)
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
sc	podskórnice (ang. subcutaneous)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach RAS z zastosowaniem bewacyzumabu (preparatu Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI oraz chemioterapią FOLFOXIRI w I linii leczenia u pacjentów z mutacją BRAF, w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populacja docelowa w analizie obejmuje grupę pacjentów, która uzyska dostęp do leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego, w związku z wnioskowanymi zmianami zakresu refundacji bewacyzumabu (BEV) w tym programie. Rozszerzenie kryteriów włączenia do programu w porównaniu do obecnie obowiązujących zapisów obejmuje stosowanie produktu leczniczego Avastin® [40]:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji w genach KRAS lub NRAS,
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Avastin® [6]).

Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej biorąc pod uwagę badania randomizowane bezpośrednio porównujące schematy BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI dla podstawowych punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji) nie stwierdzono występowania różnic istotnych statystycznie pomiędzy obydwoma schematami.

Ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, w porównaniu ze schematem cetuksymab (CET)+FOLFIRI wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA). Analiza CUA opiera się na skonstruowanym w programie *MS Excel* prostym modelu decyzyjnym Markowa, zestawiającym koszty interwencji i komparatora. Wynikiem analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica kosztów wynikająca z zastosowania schematów BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Przyjęty horyzont czasowy obejmujący czas, w którym stosowana jest terapia pierwszej, drugiej i trzeciej linii zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich istotnych kosztów związanych z leczeniem raka jelita grubego substancjami aktywnymi.

Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

W analizie ekonomicznej wykorzystano publikację Cremolini 2016 [8], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. Zgodnie z uzyskanymi wynikami dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów leczonych, w porównaniu do samego FOLFOXIRI.

Ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analiza CUA opiera się na skonstruowanym w programie *TreeAge Pro* modelu decyzyjnym Markowa, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu BEV+FOLFOXIRI. Przyjęty dożywny horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

W skonstruowanych modelach uwzględniono następujące koszty medyczne: substancji czynnych, podania leków, monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego bądź chemioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych (analizy CMA i CUA), a także koszty BSC oraz opieki paliatywnej (analiza CUA). Wykorzystano polskie dane kosztowe. W analizie, z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w ramach analizy wrażliwości. Jako próg opłacalności zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 130 002 PLN/QALY.

Wyniki analizy

Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią [REDAKTOWANE] w porównaniu ze schematem CET+FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że różnica kosztów przy zastąpieniu schematu CET+FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią mniej kosztowną w porównaniu ze schematem CET+FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że różnica kosztów przy zastąpieniu schematu CET+FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi **48 278 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

Efekty zdrowotne

W dożywnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami w przypadku zastosowania BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,29 i 1,69 QALY (różnica BEV+FOLFOXIRI *versus* FOLFOXIRI wynosi 0,60 QALY).

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFOXIRI, jest strategią [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFOXIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFOXIRI wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFOXIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFOXIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFOXIRI wynosi **157 307 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI, w populacji pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatiną, terapia skojarzona z udziałem bewacyzumabu jest tańszą interwencją z perspektywy płatnika publicznego, w stosunku do technologii opcjonalnej.

Dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w populacji pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatiną, wartość współczynnika ICUR w wariancie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka [REDACTED] nie przekracza prógu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia BEV+FOLFOXIRI jest technologią efektywną kosztowo.

Zaawansowany rak jelita grubego stanowi istotny ciężar w systemach opieki zdrowotnej na całym świecie. Obecnie przerzutowego raka jelita grubego postrzega się jako chorobę przewlekłą, a za sprawą włączenia do terapii leków ukierunkowanych molekularnie (m.in. bewacyzumab), uzyskuje się możliwość istotnego wydłużenia czasu przeżycia, u pacjentów je stosujących.

Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego mają dostęp do aktywnego leczenia bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia jedynie w przypadku potwierdzenia u nich obecności aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS. Wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym umożliwi kolejnym grupom pacjentów dostęp do terapii, która, zgodnie z wynikami raportu, w populacji wild-type RAS jest równie skuteczna i tańsza w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia skojarzonego cetuksymab+FOLFIRI, a w populacji z obecną mutacją w genie BRAF w sposób istotny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i bez progresji choroby) oraz jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia FOLFOXIRI.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu (preparatu Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI oraz chemioterapią FOLFOXIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [28]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

1.1.2.1. Populacja

Zgodnie z projektowanym programem lekowym [40], aby rozpocząć leczenie I linii zaawansowanego raka jelita grubego schematem z udziałem bewacyzumabu chorzy powinni spełnić łącznie następujące kryteria kwalifikacji:

1. histologicznie 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. wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
6. wcześniejsze niestosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI;
7. obecna mutacja w genie *BRAF* – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI;
8. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
9. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
10. wiek powyżej 18. roku życia;
11. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5 / \text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500 / \text{mm}^3$,

- stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;
12. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
- stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
 - stężenie kreatyniny w granicach normy;
13. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematów FOLFOXIRI lub FOLFIRI;
14. wykluczenie ciąży;
15. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
16. przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:
- nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
 - czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
 - niestabilne nadciśnienie tętnicze,
 - niestabilna choroba niedokrwienna serca,
 - naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
 - wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
 - stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
 - stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
 - niegojące się rany,
 - zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
 - białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
 - alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Populacja docelowa w analizie obejmuje grupę pacjentów, która uzyska dostęp do leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego, w związku z wnioskowanymi zmianami zakresu refundacji bewacyzumabu w tym programie. Rozszerzenie kryteriów włączenia do programu [40] w porównaniu do obecnie obowiązujących zapisów [37] obejmuje stosowanie produktu leczniczego Avastin®:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - z brakiem mutacji KRAS lub NRAS,
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Avastin® [6]).

1.1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest bewacyzumab stosowany w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego, zgodnie z zapisami obowiązującego oraz projektowanego programu lekowego. Produkt leczniczy Avastin® podawany jest dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała we wlewie trwającym 30-90 minut co 2 tygodnie (długość cyklu leczenia wynosi 14 dni):

- 1) W skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI [37, 40]:
 - irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;
 - folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.;
 - fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.
- 2) W skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI [40]:
 - irynotekan 165 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 60 minut – dzień 1.;
 - oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie jednocześnie z folinianem we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
 - folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
 - fluorouracyl 3200 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 48 godzin – dzień 1.

1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [43] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne HTA [1].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym.

Obecnie w leczeniu I linii mCRC stosowane są następujące schematy [64]:

- Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (CET+FOLFIRI) w ramach programu lekowego, w populacji pacjentów, u których wykluczono obecność mutacji w eksonach 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS oraz mutacji w genie BRAF,
- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (BEV+FOLFIRI) w ramach programu lekowego, w populacji pacjentów z potwierdzoną aktywną mutacją genów KRAS lub NRAS,
- Chemioterapia:
 - schematy oparte na oksaliplatynie (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX),
 - schematy oparte na irynotekanie (FOLFIRI, XELIRI, IFL),

- schemat z udziałem oksaliplatyny i irynotekanu (FOLFOXIRI),
- schematy bez udziału oksaliplatyny i irynotekanu (kapecytabina w monoterapii, LF4, LVFU2).

Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

Zgodnie z wynikami badania ankietowego, w którym udział wzięło pięciu polskich ekspertów klinicznych [64] obecnie (tj. w sytuacji wprowadzenia możliwości leczenia w I linii schematami z udziałem cetyksymabu i bewacyzumabu w ramach programu lekowego) 80% pacjentów otrzymuje leczenie CET+FOLFIRI lub BEV+FOLFIRI. Wraz z wnioskowanym rozszerzeniem refundacji bewacyzumabu, schemat BEV+FOLFIRI przejmie wyłącznie udziały w rynku CET+FOLFIRI (szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [53]).

Tabela 1. Udziały w rynku w populacji pacjentów, którzy wcześniej stosowali chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (wyniki badania ankietowego [64])

Schemat leczenia	Stan obecny	Stan po rozszerzeniu refundacji bewacyzumabu
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX [XELOX])	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■
Inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, komparatorem dla schematu BEV+FOLFIRI w populacji pacjentów, którzy wcześniej stosowali chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną jest terapia skojarzona CET+FOLFIRI.

Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego obecność mutacji w genie BRAF wyklucza możliwość stosowania schematu CET+FOLFIRI. W związku z powyższym wybór komparatorów ogranicza się do schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii mCRC.

W przeprowadzonej wcześniej analizie klinicznej [28] w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (BEV+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, jak i w populacji ogólnej. Nie zidentyfikowano również niższej jakości dowodów naukowych, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy pośredniej dla tego porównania.

W ramach analizy klinicznej z zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych wyekstrahowano jedynie dane dla jednego ramienia: interwencjioceniającej BEV+FOLFOXIRI [28]. W analizie ekonomicznej w celu przeprowadzenia porównania z innymi opcjami stosowanymi w bieżącej praktyce klinicznej w Polsce konieczne było zatem oparcie się na innych źródłach danych. Wykorzystano publikację Cremolini 2016 [8], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression free survival).

Schemat FOLFOXIRI jest obecnie stosowany w warunkach polskich (patrz wyniki badania ankietowego), a substancje czynne wchodzące w jego skład są refundowane w chemioterapii [37].

Przeprowadzenie w ramach analizy ekonomicznej porównań z pozostałymi schematami chemioterapii stosowanymi w warunkach polskich (FOLFIRI, FOLFOX-4 oraz inne schematy chemioterapii) nie było możliwe zakładając, że analizy HTA powinny przeprowadzać się w oparciu o wiarygodne dowody naukowe. Zatem wybór komparatora jest zasadny, lecz nieuwzględnienie innych schematów chemioterapii, które są technologiami alternatywnymi dla BEV+FOLFOXIRI stanowi ograniczenie bieżącej analizy.

1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią:

- lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych w mCRC,
- dodatkowo w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono także zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*, LYG), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu uwzględnione w modelu decyzyjnym.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej [28]. Dla populacji pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną przygotowano prosty model ekonomiczny de novo, natomiast dla populacji pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną wykorzystano strukturę istniejącego modelu ekonomicznego oceniającego opłacalność stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia mCRC [16].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [43] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia skojarzona BEV+FOLFIRI będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

1.1.5. Horyzont czasowy

Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy pozwalający uwzględnić koszty I, II oraz III linii leczenia mCRC. Tak określona długość horyzontu zapewnia uwzględnienie w modelu wszystkich istotnych kosztów związanych z leczeniem raka jelita grubego substancjami aktywnymi.

Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii. Obliczenia w modelu przeprowadzono do zakończenia 30. roku od rozpoczęcia leczenia (w którym odsetek pacjentów żyjących na ramieniu interwencji jest mniejszy niż 1%). Tym samym założono, że okres ten będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu. Porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność, tak więc zasadne jest rozpatrywanie dożywotniego horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy równy 32,2 miesiący na podstawie danych o medianie czasu obserwacji pacjentów z mCRC (follow-up) od momentu włączenia do badania TRIBE [29].

1.1.6. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [43] przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z brakiem dyskontowania [1].

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

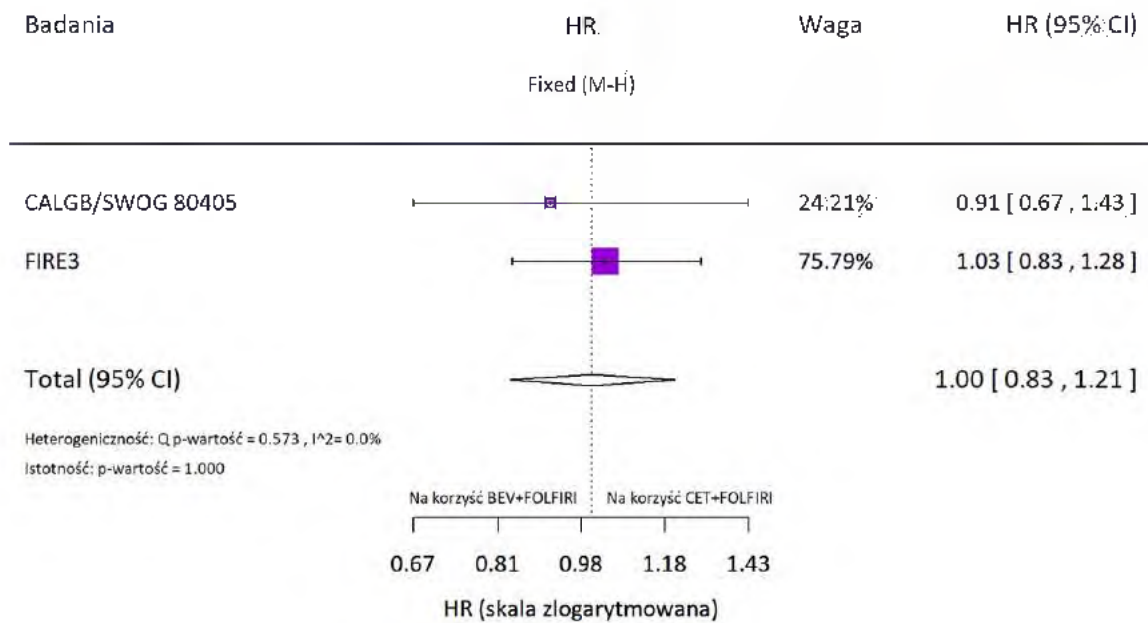
Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [28], biorąc pod uwagę badania randomizowane bezpośrednio porównujące schematy BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI dla podstawowych punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji), nie stwierdzono występowania różnic istotnych statystycznie pomiędzy obydwoma schematami.

Wyniki zaprezentowano dla populacji RAS-wild type, tj. zgodnej z zapisami programu lekowego dla CET+FOLFIRI (zawężenie do pacjentów bez mutacji KRAS i NRAS).

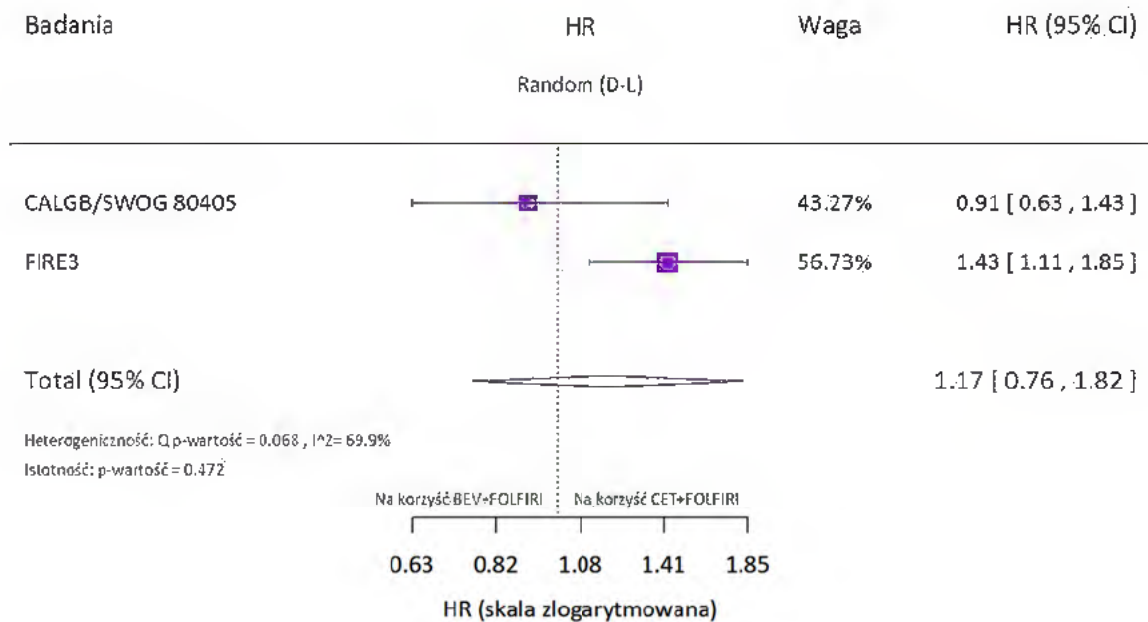
Tabela 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI

Punkt końcowy	Badanie kliniczne	Interwencja	Mediana [m-c]	HR [95% CI] BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI	Wynik metaanalizy HR [95% CI] BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI
PFS	FIRE3 [54]	BEV+FOLFIRI	10,2 (9,3-11,7)	1,03 (0,83-1,28)	1,00 (0,83; 1,21)
		CET+FOLFIRI	10,3 (9,5-11,8)		
	CALGB/SWOG 80405 [27]	BEV+FOLFIRI	11,9 (10,3-14,8)	0,91 (0,67-1,43)	
		CET+FOLFIRI	12,7 (8,9-14,1)		
OS	FIRE3 [54]	BEV+FOLFIRI	25,0 (23,0-28,1)	1,43 (1,11-1,85)	1,17 (0,76; 1,82)
		CET+FOLFIRI	33,1 (24,5-39,4)		
	CALGB/SWOG 80405 [27]	BEV+FOLFIRI	35,2 (28,3-41,3)	0,91 (0,63-1,43)	
		CET+FOLFIRI	32,0 (25,6-42,9)		

Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI



Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI



Ponieważ zgodnie z wynikami analizy klinicznej [28] różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie są istotne klinicznie, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*, dla

porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest różnica kosztów (inkrementalny koszt), obliczany według następującej formuły:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt całkowity}_{\text{interwencja}} - \text{koszt całkowity}_{\text{komparator}}$$

Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

W przeprowadzonej analizie klinicznej [28] w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z FOLFOXIRI (BEV+FOLFOXIRI) w porównaniu z dowolną chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z mCRC zarówno w populacji z mutacją aktywującą w genie BRAF, jak i w populacji ogólnej. Nie zidentyfikowano również niższej jakości dowodów naukowych, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy bezpośredniej dla tego porównania. W ramach analizy klinicznej z zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych wyekstrahowano jedynie dane dla jednego ramienia: interwencji ocenianej BEV+FOLFOXIRI [28].

W analizie ekonomicznej wykorzystano publikację Cremolini 2016 [8], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression free survival). Zgodnie z uzyskanymi wynikami dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOXIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów leczonych, w porównaniu do samego FOLFOXIRI. Wyniki badania Cremolini 2016 [8] zaprezentowano poniżej.

Tabela 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wynik badania Cremolini 2016 [8]

Punkt końcowy	Interwencja	Mediana [m-c]	HR [95% CI] BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI		
			Unadjusted	Adjusted (propensity score)	Model regresji wielu zmiennych
PFS	BEV+FOLFOXIRI	12,3	0,73 (0,58-0,91)	0,74 (0,59-0,94)	0,75 [0,59-0,96]
	FOLFOXIRI	10,0			
OS	BEV+FOLFOXIRI	29,8	0,73 (0,57-0,93)	0,72 (0,56-0,93)	0,73 [0,55-0,97]
	FOLFOXIRI	23,6			

Ponieważ wydłużenie czasu przeżycia do progresji wpływa na jakość życia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*, dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), obliczany wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{INTERWENCJA}} - \text{koszt}_{\text{KOMPARATOR}}}{\text{efekt}_{\text{INTERWENCJA}} - \text{efekt}_{\text{KOMPARATOR}}}$$

Miarą efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej jest QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*), obliczane jako iloczyn lat życia oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, która szacuje wartość jakości życia w określonym stanie zdrowia.

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1).

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Nie zidentyfikowano długookresowych badań klinicznych oceniających bewacyzumab w terapii mCRC, dlatego w ramach walidacji porównano wyniki modelu z danymi National Cancer Institute (rozdział 1.11).

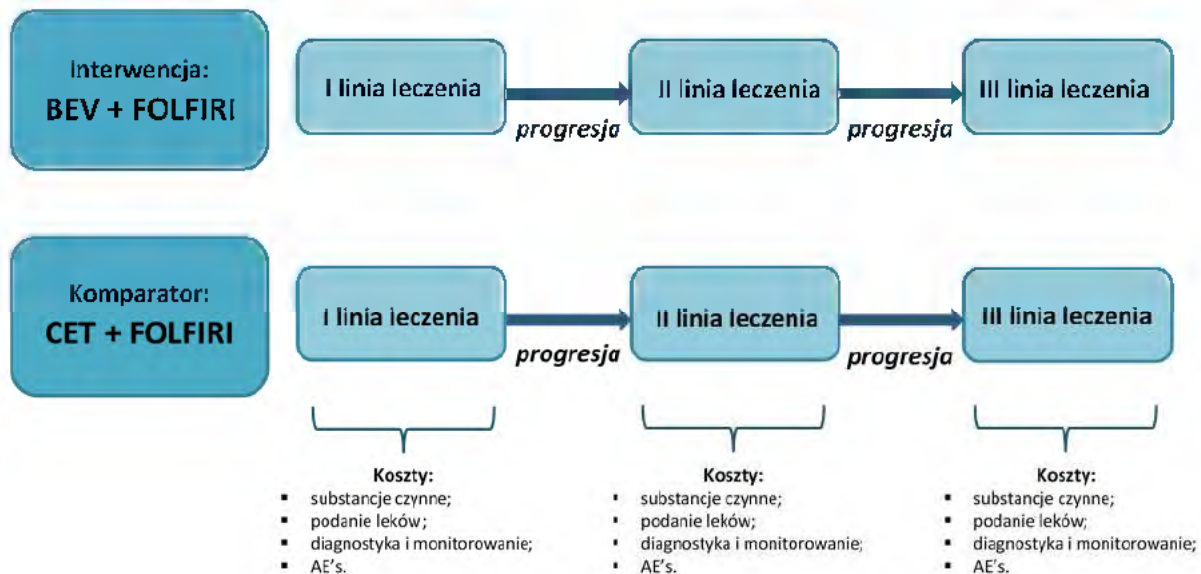
1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

W analizie wykorzystano model skonstruowany w programie MS Excel, w którym uwzględniono koszty leczenia pierwszej, drugiej oraz trzeciej linii. Głównym źródłem danych klinicznych wykorzystanych w modelu było badanie FIRE-3 [19], próba kliniczna z relatywnie dużą liczbą pacjentów, bezpośrednio porównująca schematy BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Z badania FIRE-3 [19] zaczerpnięto między innymi dane dotyczące długości leczenia oraz odsetków pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych liniach.

W modelu pacjenci rozpoczynają leczenie jednym z dwóch schematów: BEV+FOLFIRI lub CET+FOLFIRI i kontynuują terapię aż do wystąpienia progresji choroby. Następnie rozpoczyna się leczenie drugiej linii, trwające również do wystąpienia progresji. W analogiczny sposób terapia jest podawana w trzeciej linii leczenia. Schematyczne przedstawienie modelu zostało zaprezentowane poniżej.

Rysunek 3. Struktura modelu decyzyjnego: populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną



1.2.1.1. Założenia modelu

Główne założenia modelu:

1. W analizie uwzględniono koszty leczenia pierwszej, drugiej i trzeciej linii mCRC, a także koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego bądź chemioterapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych w powyższych liniach leczenia.
2. Dla kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uwzględniono dyskontowanie, przyjmując stopę dyskontową dla kosztów równą 5%, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1].
3. Jednostką czasu, dla której szacowane są uwzględnione w modelu koszty jest okres 14 dni, zgodny z długością trwania jednego cyklu terapii BEV+FOLFIRI [37, 6, 40].
4. Długość leczenia ustalona została zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40]. Podstawowym kryterium wyłączenia jest wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia.
5. W modelu przyjęto średnią długość leczenia równą medianie PFS z badania FIRE-3 [19, 31] (dla pierwszej i drugiej linii) oraz z badania Amado 2008 [2] (dla trzeciej linii).
6. Ponieważ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego PFS w badaniach FIRE-3 [54], CALGB-SWOG [27], a także w metaanalizie obu badań, w modelu przyjęto, że długość trwania terapii I linii jest jednakowa dla obu ramion modelu.
7. Przyjęto, że długość leczenia II linii jest identyczna dla obu ramion modelu (średnia wartość PFS CET+FOLFIRI oraz BEV+FOLFIRI; 5,8 miesięcy), biorąc pod uwagę ograniczenia związane z dopuszczeniem możliwości stosowania bewacyzumabu w drugiej linii w badaniu FIRE-3 (niezgodność z polską praktyką kliniczną [37, 40]) oraz istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących takie leczenie na ramieniu CET+FOLFIRI w badaniu FIRE-3 [31].
8. Ponieważ w badaniu FIRE-3 nie odnaleziono informacji o wartości punktu końcowego PFS dla terapii trzeciej linii, w modelu przyjęto wartość 12,3 tygodnia podstawie próby klinicznej Amado 2008 [2] (oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo panitumumabu w leczeniu mCRC). Założono, że czas leczenia będzie taki sam dla obu ramion modelu.

9. W celu uwzględnienia faktu, że leczenie drugiej i trzeciej linii rozpoczyna mniej pacjentów w stosunku do otrzymujących terapię w poprzednim rzucie (co związane jest ze śmiertelnością oraz faktem, iż nie wszyscy chorzy otrzymają aktywne leczenie w kolejnych liniach), wykorzystano dane z badania FIRE-3 [31], zaprezentowane w postaci odsetka pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii.
10. W celu uwzględnienia innych zdarzeń, których wystąpienie, zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40], wpływa na zakończenie leczenia, a zatem także na spadek średnich kosztów terapii przypadających na pacjenta, w analizie przyjęto zgodnie z publikacją Lee 2012 [26], że w praktyce klinicznej uśredniony czas leczenia bewacyzumabem jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby. Pozwoliło to dostosować oszacowane w modelu koszty terapii do sytuacji wystąpienia zdarzeń klinicznych, takich jak:
 - długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO,
 - utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE,
 - utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.
11. Zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40] w drugiej linii leczenia mCRC mogą być stosowane następujące schematy: bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 oraz aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI. Jednakże kryteria włączenia do programu wykluczają stosowanie powyższych interwencji w analizowanej populacji (BEV+FOLFOX-4: do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej; AFL+FOLFIRI: warunkiem kwalifikacji jest niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu). Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, a także fakt, iż w terapii pierwszej linii na obu ramionach modelu pacjenci otrzymują chemioterapię według schematu FOLFIRI, w drugiej linii leczenia przyjęto brak różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w otrzymywanym leczeniu.
12. W drugiej linii leczenia przyjęto że 80% pacjentów będzie otrzymywać chemioterapię opartą na oksaliplatynie (FOLFOX-4), a pozostałe 20% opartą na irynotekanie (FOLFIRI) (zgodnie z wynikami badania FIRE-3 [31]).
13. Zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40] w trzeciej linii leczenia mCRC mogą być stosowane panitumumab lub cetuksymab w monoterapii, u pacjentów wcześniej nieleczonych panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego. Zgodnie z powyższym terapia taka może zostać zastosowana jedynie na ramieniu interwencji. W analizie konserwatywnie przyjęto, że 100% pacjentów stosujących w pierwszej linii BEV+FOLFIRI otrzyma po wystąpieniu drugiego nawrotu choroby panitumumab lub cetuksymab w monoterapii, natomiast pacjenci rozpoczynający leczenie od schematu CET+FOLFIRI wyłącznie chemioterapię (konserwatywnie założono, że będą to schematy o najniższym koszcie stosowania, takie jak kapecytabina w monoterapii).
14. Rozkład pacjentów na ramieniu interwencji stosujących w trzeciej linii panitumumab lub cetuksymab w monoterapii przyjęto na podstawie Sprawozdania z działalności NFZ [34], zgodnie z którym w ramach programu lekowego w 2016 roku 334 osoby otrzymały leczenie cetuksymabem, a 738 panitumumabem (31,1% vs 68,9%).

Wynikiem modelu jest różnica kosztów pomiędzy ramieniem interwencji a ramieniem komparatora, tj. koszt inkrementalny BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI.

Szczegółowy opis parametrów uwzględnionych w modelu przedstawiono poniżej.

1.2.1.2. Długość leczenia

Zgodnie z zapisami programu lekowego wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia powoduje podjęcie decyzji o wyłączeniu pacjentów z programu [37, 40]. W analizie przyjęto, że średni czas leczenia będzie równy medianie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Wykorzystanie punktu końcowego przeżycie wolne od progresji zapewnia, że uśredniona długość leczenia uwzględni nie tylko wystąpienie pogorszenia stanu zdrowia chorych, lecz także śmiertelność pacjentów, zgodnie z definicją PFS.

Dla pierwszej linii leczenia w modelu przyjęto średnią długość leczenia równą medianie PFS dla terapii BEV+FOLFIRI z badania FIRE-3 [54] w populacji RAS wild-type (10,2 miesięcy). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości leczenia w pierwszej linii:

- 11,9 miesięcy (CALGB-SWOG [27]; dla subpopulacji RAS wild-type stosującej FOLFIRI jako chemioterapię dodawaną do bewacyzumabu),
- 9,3 miesięcy (FIRE-3 [54] w populacji RAS wild-type, dolna granica 95% przedziału ufności),
- 14,8 miesięcy (CALGB-SWOG [27]; dla subpopulacji RAS wild-type stosującej FOLFIRI jako chemioterapię dodawaną do bewacyzumabu, górna granica 95% przedziału ufności).

Ponieważ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego PFS pomiędzy schematami leczenia BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI w badaniach FIRE-3 [54], CALGB-SWOG [27] (dla grupy stosującej FOLFIRI jako chemioterapię dodawaną do bewacyzumabu lub cetuksymabu), a także w przeprowadzonej metaanalizie obu badań, w modelu przyjęto, że długość trwania terapii I linii jest jednakowa dla obu ramion modelu.

W publikacji Modest 2015 [31] raportowano medianę przeżycia wolnego od progresji choroby w drugiej linii leczenia dla populacji włączonej do badania FIRE-3. Mediana PFS w grupie BEV+FOLFIRI wyniosła 4,7 miesięcy, natomiast w grupie CET+FOLFIRI 6,5 miesięcy. Skalkulowana przez autorów wartość hazardu względnego CET+FOLFIRI vs BEV+FOLFIRI wskazuje na istnienie statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (HR CET+FOLFIRI vs BEV+FOLFIRI równe 0,67, 95% przedział ufności 0,51 - 0,87).

Różnice w medianie PFS dla II linii leczenia nie są wyłącznie bezpośrednio zależne od stosowania bewacyzumabu bądź cetuksymabu w pierwszej linii, lecz wynikają także ze skuteczności otrzymywanego leczenia po wystąpieniu progresji choroby. W warunkach polskich, zgodnie z zapisami programu lekowego, w populacji pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną nie jest możliwe podanie bewacyzumabu (w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4). Z kolei w badaniu FIRE-3 [31] bewacyzumab otrzymało 30,2% chorych leczonych wcześniej schematem CET+FOLFIRI oraz 10,9% leczonych wcześniej schematem BEV+FOLFIRI. Dla parametru iloraz szans różnica ta jest istotnie statystyczna na korzyść ramienia CET+FOLFIRI (OR = 3,51, 95% CI 2,05-6,01), co wpływa na długość przeżycia wolnego od progresji w drugiej linii leczenia na korzyść komparatora.

Dodatkowo należy pamiętać, że analizowany parametr został wyznaczony na podstawie dostępnych opublikowanych danych jedynie z badania FIRE-3 [31], gdyż nie odnaleziono wartości mediany PFS w drugiej linii dla analizowanej subpopulacji pochodzącej z badania CALGB [60]. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z oparciem się wyłącznie na wynikach badania FIRE-3 oraz dopuszczenie w tej próbie klinicznej możliwości stosowania terapii bewacyzumabem w II linii, niezgodnej z polską praktyką kliniczną (co przy istotnie statystycznie większym odsetku pacjentów stosujących takie leczenie na ramieniu komparatora wpływa na relatywną długość przeżycia wolnego od progresji w tej linii BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI), w analizie podstawowej przyjęto, że długość leczenia II linii jest identyczna dla obu ramion modelu (średnia wartość PFS CET+FOLFIRI oraz BEV+FOLFIRI; 5,8 miesięcy na rezultaty). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym długość leczenia jest zgodna z wynikami badania FIRE-3 [31].

W publikacji Modest 2015 [31] nie raportowano mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w trzeciej linii leczenia, nie odnaleziono również wartości mediany PFS w drugiej linii dla analizowanej subpopulacji pochodzącej z badania CALGB [60], dlatego w modelu długość leczenia w trzeciej linii przyjęto na podstawie prób klinicznych oceniających skuteczność leczenia mCRC panitumumabem bądź cetuksymabem. W badaniu Amado 2008 [2] mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie bez obecnej mutacji KRAS, stosującej panitumumab (wraz z BSC) wyniosła 12,3 tygodnie. W badaniu Karapetis 2008 [25] mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie bez obecnej mutacji KRAS, stosującej cetuksymab (wraz z BSC) wyniosła 3,7 miesięcy. W analizie podstawowej długość terapii trzeciej linii oszacowano na podstawie publikacji Amado 2008 [2], wartość raportowaną w badaniu Karapetis 2008 [25] testowano w ramach analizy wrażliwości, biorąc pod uwagę, że zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego w zaawansowanym raku jelita grubego 2016 roku więcej pacjentów otrzymywało panitumumab niż cetuksymab [34].

W modelu konserwatywnie przyjęto, że długość leczenia trzeciej linii dla obu ramion jest równa (na ramieniu komparatora przyjęto, że 100% pacjentów otrzyma wyłącznie chemioterapię o najniższym koszcie stosowania).

1.2.1.3. Odsetek pacjentów leczonych

W celu uwzględnienia faktu, że leczenie drugiej i trzeciej linii rozpoczyna mniej pacjentów w stosunku do otrzymujących terapię w poprzednim rzucie (co związane jest ze śmiertelnością oraz faktem, iż nie wszyscy chorzy otrzymają aktywne leczenie w kolejnych liniach), wykorzystano dane z badania FIRE-3 [31] dla populacji RAS wild type, zaprezentowane w postaci odsetka pacjentów leczonych w drugiej i trzeciej linii (patrz tabela poniżej). W analizie przyjęto wartości oszacowane jako średnia z obu ramion próby klinicznej.

Tabela 4. Odsetek pacjentów leczonych w I, II i III linii

Linia terapii	BEV+FOLFIRI		CET+FOLFIRI		Razem	
	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
I linia	201	100,0%	199	100,0%	400	100,0%
II linia	137	68,2%	138	69,3%	275	68,8%
III linia	87	43,3%	90	45,2%	177	44,3%

1.2.1.4. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia

W pierwszej linii leczenia wszyscy pacjenci na ramieniu interwencji otrzymują terapię BEV+FOLFIRI, a na ramieniu komparatora CET+FOLFIRI.

Zgodnie z zapisami obecnego i projektowanego programu lekowego [37, 40] w drugiej linii leczenia mCRC mogą być stosowane następujące schematy: bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 oraz aflibercept (AFL) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI. Jednakże kryteria włączenia do programu wykluczają stosowanie powyższych interwencji w analizowanej populacji. W przypadku schematu BEV+FOLFOX-4: do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (a także leczeni w pierwszej linii bewacyzumabem). Z kolei, aby rozpocząć terapię AFL+FOLFIRI: warunkiem kwalifikacji jest niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu (który podawany jest na obu ramionach w pierwszej linii). Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, a także fakt, iż w terapii pierwszej linii na obu ramionach modelu pacjenci otrzymują identyczną chemioterapię (według schematu FOLFIRI), w drugiej linii leczenia przyjęto brak różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w otrzymywanym leczeniu.

W drugiej linii leczenia przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymujący terapię aktywną będą leczeni chemioterapią z udziałem oksaliplatyny lub irynotekanu. Zgodnie z wynikami publikacji Modest 2015 [31], w badaniu FIRE-3

w populacji RAS wild type, łącznie dla obu ramion, 179 chorych było leczonych schematem FOLFOX-4, a 44 schematem FOLFIRI. Oznacza to, że 80,3% pacjentów z tej grupy otrzymywać będzie chemioterapię opartą na oksaliplatinie, a 19,7% na irynotekanie (wartości te zostały zaimplementowane w modelu). Biorąc pod uwagę brak różnic w otrzymywanym leczeniu drugiej linii, a także relatywnie niewielkie (w stosunku do bewacyzumabu i cetuksymabu) różnice kosztów pomiędzy poszczególnymi schematami chemioterapii, w analizie wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości, jednocześnie w modelu istnieje możliwość samodzielnego zdefiniowania stosowanych schematów przez użytkownika.

Zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40], w trzeciej linii leczenia mCRC u pacjentów wcześniej nieleczonych panitumumabem lub cetuksymabem, substancje te mogą być stosowane w monoterapii. Leczenie takie będzie mogło zostać zastosowane zatem jedynie na ramieniu interwencji. W analizie w sposób konserwatywny przyjęto, że 100% pacjentów stosujących w pierwszej linii BEV+FOLFIRI otrzyma po wystąpieniu drugiego nawrotu choroby panitumumab lub cetuksymab w monoterapii, natomiast pacjenci rozpoczynający leczenie od schematu CET+FOLFIRI w trzeciej linii otrzymają wyłącznie chemioterapię (konserwatywnie założono, że będą to schematy o najniższym koszcie stosowania, bez udziału oksaliplatyny i irynotekanu).

Rozkład pacjentów na ramieniu interwencji stosujących w trzeciej linii panitumumab lub cetuksymab w monoterapii przyjęto na podstawie Sprawozdania z działalności NFZ [34], zgodnie z którym w ramach programu lekowego w zaawansowanym raku jelita grubego w 2016 roku (w którym obie substancje były dostępne jedynie w trzeciej linii leczenia) 334 osoby otrzymały leczenie cetuksymabem, a 738 panitumumabem (31,1% vs 68,9%). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym 50% chorych na ramieniu interwencji jest leczonych przeciwciałami monoklonalnymi (w obrębie tej grupy udziały proporcjonalnie zmniejszone w stosunku do przyjętych w analizie podstawowej), a pozostali otrzymują chemioterapię bez udziału oksaliplatyny i irynotekanu.

W tabeli poniżej zaprezentowano terapie stosowane na ramieniu interwencji i komparatora w ramach kolejnych linii leczenia uwzględnionych w bieżącej analizie.

Tabela 5. Zestawienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Linia terapii	Schemat	Odsetek pacjentów leczonych	
		Interwencja (BEV+FOLFIRI)	Komparator (CET+FOLFIRI)
I linia	BEV+FOLFIRI	100%	0%
	CET+FOLFIRI	0%	100%
II linia	Oparty o oksaliplatinę (FOLFOX-4)	80%	80%
	Oparty o irynotekan (FOLFIRI)	20%	20%
III linia	Panitumumab (monoterapia)	69%	0%
	Cetuksymab (monoterapia)	21%	0%
	Chemioterapia (bez udziału irynotekanu i oksaliplatyny)	0%	100%

1.2.1.5. Rezygnacje z leczenia i redukcje dawek leków

Zapisy programu lekowego [37, 40] sztywno definiują wielkość dawki bewacyzumabu otrzymywanej przez pacjentów w cyklu leczenia, jednakże faktycznie jest to maksymalna realna dawka, ponieważ:

- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [6],
- Część pacjentów zakończy leczenie, mimo braku wystąpienia progresji choroby w przypadku [37, 40]:

- wystąpienia długotrwałych i istotnych klinicznie działań niepożądanych w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO (zgodnie z wynikami badania FIRE-3 [19] 11% osób przerwało terapię bewacyzumabem z powodu wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem),
- utrzymującego się pogorszenia stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO,
- utrzymującego się białkomoczu stopnia co najmniej 2. wg CTCAE.

Opisane powyżej czynniki, takie jak redukcja otrzymywanej dawki, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych czy znacznego pogorszenia stanu sprawności występują również w przypadku pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w bieżącej analizie.

W celu uwzględnienia wpływu wystąpienia wymienionych powyżej zdarzeń klinicznych na zakończenie leczenia bądź redukcję dawki, a zatem także na spadek średnich kosztów terapii przypadających na pacjenta, w analizie przyjęto, że zgodnie z publikacją Lee 2012 [26], w praktyce klinicznej uśredniony czas leczenia jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby.

Zgodnie z wynikami badania FIRE-3 [19] mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 12 w grupie BEV+FOLFIRI oraz 10 w grupie CET+FOLFIRI, co jest wartością znacznie niższą od mediany PFS. Sytuacja ta potwierdza dodatkowo konieczność przyjęcia współczynnika, który uwzględniłby wpływ rezygnacji z leczenia i redukcji dawek leków na zmniejszenie kosztów całkowitych terapii.

1.2.1.6. Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- substancji czynnych,
- podania leków,
- monitorowania i diagnostyki w ramach programu lekowego bądź chemioterapii,
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Kalkulacja kategorii kosztów występujących w modelu została zaprezentowana w rozdziale 1.3.

1.2.1.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 6. Zestawienie parametrów modelu

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Podstawowe zmienne modelu		
Stopa dyskontowa: koszty	5,0%	Wytyczne HTA [1]
Długość leczenia pierwszej linii	22,2 cykle	FIRE-3 [31]
Długość leczenia drugiej linii	12,5 cykli	FIRE-3 [31]
Długość leczenia trzeciej linii	6,2 cykli	Amado [2]
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w pierwszej linii	100%	-
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii	68,8%	FIRE-3 [31]
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w trzeciej linii	44,3%	FIRE-3 [31]

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Terapie stosowane w drugiej linii leczenia	FOLFOX-4 (80%) lub FOLFIRI (20%)	FIRE-3 [31], program lekowy [40]
Terapie stosowane w trzeciej linii leczenia – ramię interwencji	Panitumumab (69%) lub cetuksymab (31%) w monoterapii	Dane NFZ [34], program lekowy [40]
Terapie stosowane w drugiej linii leczenia – ramię komparatora	100% kapecytabina w monoterapii	Założenie własne
Bewacyzumab – cena hurtowa brutto/1 mg	13,381	Obwieszczenie MZ [37]
Bewacyzumab - cena hurtowa brutto/1 mg (RSS)	■	Dane wnioskodawcy
Cetuksymab - cena hurtowa brutto/1 mg	8,959	Obwieszczenie MZ [37]
Cetuksymab- cena hurtowa brutto/1 mg (DGL)	8,895	Komunikaty DGL NFZ [33]
Substancje czynne w programie lekowym mCRC	Patrz rozdział 1.3.2	Komunikaty DGL NFZ [33]
Substancje czynne w chemioterapii		Obwieszczenie MZ [37]
Koszt związany z podaniem leków/cykl	Patrz rozdział 1.3.4	
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl	Patrz rozdział 1.3.5	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 1.3.6	

1.2.2. Populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

W celu oceny opłacalności leczenia raka jelita grubego z przerzutami (raka okrężnicy lub odbytnicy) bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i irynotekanie (FOLFOXIRI) w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro*, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

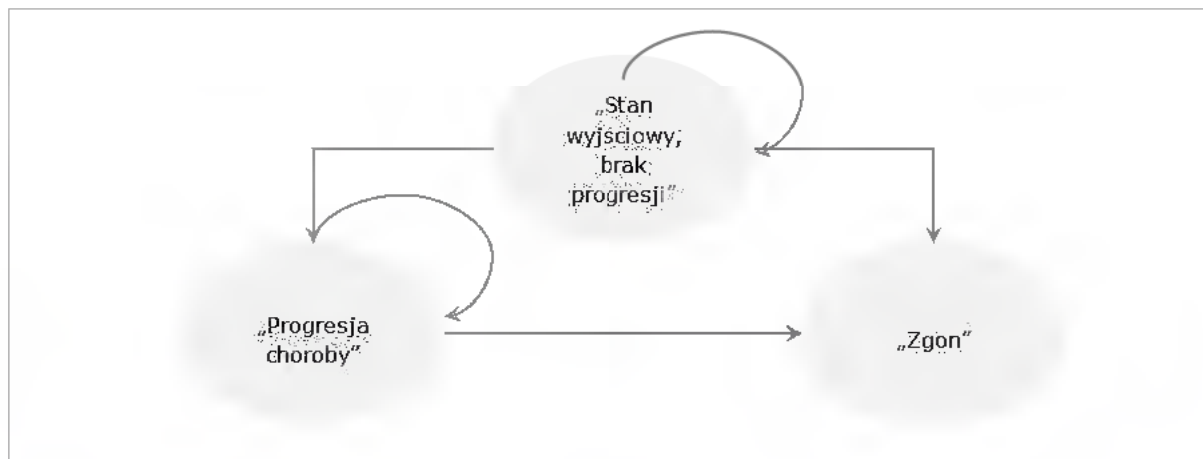
Strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto na podstawie istniejącego modelu ekonomicznego oceniającego opłacalność stosowania bewacyzumabu (analiza ekonomiczna przeprowadzona w oparciu o powyższy model została opublikowana na stronach AOTMiT [16]). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne: „stan wyjściowy, brak progresji choroby” (ang. *Progression-Free Disease*), „progresja choroby” (ang. *Progressive Disease*) oraz „zgon” (ang. *Death*). Schemat modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami (takie same w obu porównywanych ramionach) przedstawiono poniżej.

- ✓ „Stan wyjściowy, brak progresji choroby”: W tym stanie znajdowali się pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
 - „stan wyjściowy”,
 - „progresja choroby”,
 - „zgon”.
- ✓ „Progresja choroby”: Pacjenci trafiają do tego stanu po wystąpieniu progresji choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
 - „progresja choroby”,
 - „zgon”.
- ✓ „Zgon” – stan terminalny (absorbujący).

Na poniższym rysunku znajduje się diagram drzewa decyzyjnego dla modelu Markowa, opisującego przebieg choroby.

Rysunek 4. Struktura modelu Markowa: populacja pacjentów, z obecną mutacją BRAF, którzy wcześniej nie otrzymali chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną



1.2.2.1. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (biorąc pod uwagę charakter choroby horyzont 10 lat będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu). Długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 2 tygodni. Jest to okres zgodny ze schematem dawkowania bewacyzumabu w projekcie programu lekowego [37, 40].
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.

- Zmienne „wyjściowe” do modelu określające płeć oraz wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym TRIBE (Loupakis 2014 [29]), włączonego do analizy efektywności klinicznej [28]. Z uwagi na brak informacji dotyczących masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych, średnią wagę zaczerpnięto z badania ankietowego *Waga i nadwaga Polaków* przeprowadzonego przez firmę *Estymator* [65] dla populacji >61. roku życia (73,83 kg). Wykorzystując informacje dotyczące wzrostu dla tej populacji chorych skalkulowano średnią powierzchnię ciała pacjentów (BSA) z wykorzystaniem wzoru *Dubois&Dubois* (rozdział 2.2).
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty schematów chemioterapii, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, koszty BSC, koszty po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej (opieka terminalna).
- Zużycie leków dla poszczególnych schematów przyjęto zgodnie z projektowanym programem lekowym [40] oraz w przypadku interwencji stosowanych poza programem (chemioterapia) na podstawie dawkowania zgodnego z protokołami badań klinicznych [13, 9, 15, 57].
- Zapisy programu lekowego [37, 40] sztywno definiują wielkość dawki bewacyzumabu otrzymywanej przez pacjentów w cyklu leczenia, jednakże faktycznie jest to maksymalna realna dawka, ponieważ:
 - W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [6],
 - Część pacjentów zakończy leczenie, mimo braku wystąpienia progresji choroby w przypadku [37, 40]:
 - ✓ wystąpienia długotrwałych i istotnych klinicznie działań niepożądanych w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO,
 - ✓ utrzymującego się pogorszenia stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO,
 - ✓ utrzymującego się białkomoczu stopnia co najmniej 2. wg CTCAE.

W celu uwzględnienia wpływu wystąpienia wymienionych powyżej zdarzeń klinicznych na zakończenie leczenia bądź redukcję dawki, a zatem także na spadek średnich kosztów terapii przypadających na pacjenta, w analizie przyjęto, że zgodnie z publikacją Lee 2012 [26], w praktyce klinicznej czas leczenia bewacyzumabem jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby.

Opisane powyżej czynniki, takie jak redukcja otrzymywanej dawki, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych czy znacznego pogorszenia stanu sprawności występują również w przypadku pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w bieżącej analizie. W oszacowaniach czasu terapii przyjęto powyższą zależność zarówno dla skojarzenia BEV+FOLFOXIRI, jak i dla samego schematu FOLFOXIRI, oraz w przypadku pozostałych interwencji, stosowanych w drugiej i trzeciej linii leczenia (BEV+FOLFOX-4, FOLFOX-4, FOLFIRI, FOLFOXIRI, kapecytabina).

- Pacjenci w dowolnym stanie modelu (poza stanem „zgon”, który jest stanem pochłaniającym) narażeni są na ryzyko progresji, które wzrasta wraz z postępowaniem choroby.
- Pacjenci w stanie „progresja choroby” narażeni są na większe ryzyko zgonu niż pacjenci w stanie „brak progresji choroby”.
- Pacjentów ze stanu „stan wyjściowy, brak progresji choroby” rozumiano, jako pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon.

- Prawdopodobieństwa przejść ze stanu „stan wyjściowy, brak progresji choroby” do stanu „progresja choroby” oraz ze „stan wyjściowy, brak progresji choroby” do stanu „zgon” oszacowano na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* z badania Cremolini 2016 [8], określających przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRC schematami BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI. Na potrzeby modelowania krzywym *Kapłana-Meiera* zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości PFS i OS zostały sczytane z wykresów prezentujących krzywe w publikacji Cremolini 2016 [8], następnie, z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną oraz Gompertza. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w rozdziale 1.2.2.3. Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, przeprowadzono także ocenę wizualną dopasowania. Wartości parametrów dla wyznaczonych krzywych parametrycznych PFS przedstawiono w rozdziale 1.2.2.3. Następnie przyjęto, że najlepiej dopasowana krzywa parametryczna obrazująca przeżycie bez progresji/przeżycie całkowite posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia w analizowanych grupach pacjentów w horyzoncie dożywnym.
- Założono, że monitorowanie pacjentów leczonych schematami chemioterapii zawierającymi bewacyzumab w ramach programu lekowego do czasu progresji choroby lub do zgonu rozliczane będzie w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)”. Natomiast pacjenci nie objęci programem lekowym (leczeni schematami FOLFOXIRI, a także FOLFOX-4, FOLFIRI i kapecytabiną) monitorowani są w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” raz na 1,5 m-ca.
- Ze zgonem pacjenta z powodu choroby wiązą się koszty opieki paliatywnej (uwzględniono koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia). Okres ten obejmuje również koszty BSC.
- Podstawą w leczeniu mCRC jest wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia [66]. Z tego względu w przypadku wystąpienia progresji choroby doliczone zostały koszty drugiej i trzeciej linii leczenia mCRC oraz koszty leczenia wspomagającego (BSC).
- Zgodnie z obecnymi i projektowanym [37, 40] programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego założono, że pacjenci stosujący w I linii irynotekan (tj. schemat FOLFOXIRI) w II rzucie mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4, z kolei chorzy leczeni w I linii schematem BEV+FOLFOXIRI nie mają takiej możliwości (bewacyzumab w II linii mogą otrzymać wyłącznie pacjenci, którzy nie byli leczeni tym lekiem podczas pierwszej linii), dlatego będą otrzymywać wyłącznie chemioterapię (w analizie przyjęto udziały poszczególnych schematów na podstawie danych z suplementu do publikacji Cremolini 2016 [8]).
- Prawdopodobieństwo otrzymania leczenia II linii oszacowano na podstawie badania FIRE-3 [31], podobnie jak w analizie przeprowadzonej dla populacji, u której stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (nie zidentyfikowano publikacji informujących bezpośrednio o liczbie pacjentów z leczeniem aktywnym w drugiej linii, po wcześniejszym otrzymywaniu BEV+FOLFOXIRI). Porównano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie I i II linii, z wyłączeniem chorych, u których przed rozpoczęciem II linii wystąpił zgon.
- Zgodnie z obecnym i projektowanym [37, 40] programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego zarówno na ramieniu interwencji, jak i komparatora nie jest możliwe stosowanie afillberceptu w leczeniu drugiej linii oraz cetuksymabu lub panitumumabu w leczeniu trzeciej linii. W modelu przyjęto, że w trzeciej linii pacjenci otrzymają leczenie bez udziału oksaliplatyny i irynotekanu, koszt trzeciej linii oszacowano w oparciu o koszt leczenia kapecytabiną w monoterapii (założenie).

- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoeconomicznych [1, 43].

1.2.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Płeć oraz wiek

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów w uwzględnionych populacjach został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji chorych z badania TRIBE [29] leczonych schematem BEV+FOLFOXIRI:

- Odsetek mężczyzn wynosi 59,5%,
- Mediana wieku pacjentów włączonych do badania to 60,5 lat, w modelu przyjęto 60 lat jako wiek startowy.

Masa oraz powierzchnia ciała

Masę ciała pacjentów z mCRC wynoszącą 73,83 kg zaczerpnięto z badania ankietowego [65]. Średnią powierzchnię ciała pacjenta ustalono na poziomie 1,83 m² (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 2.2).

1.2.2.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść do stanu „zgon” lub „progresja choroby” dla ustalonych cykli modelu (2 tygodnie), szczytano z wykresów znajdujących się w publikacji Cremolini 2016 [8] (krzywe *Kapłana-Meiera*) dane o przeżyciu/przeżyciu bez progresji z wykorzystaniem oprogramowania *Digitize-Pro 4.3* dla kolejnych punktów czasowych obserwacji. Następnie do każdej krzywej *Kapłana-Meiera* dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, Gomperta, log-normalną oraz log-logistyczną.

Dopasowanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem pakietu statystycznego R (wykorzystany kod służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości szczytanych z krzywych *Kapłana-Meiera* zawiera Załącznik 2.3). Przyjęto, że najlepiej dopasowana do krzywej *Kapłana-Meiera* krzywa parametryczna posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w rozważanym horyzoncie czasowym dla analizowanych porównań (w ramach analizy wrażliwości rozważono drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe).

Następnie prawdopodobieństwa przejść do stanu „progresja choroby” oraz do stanu „zgon” ze stanu wyjściowego obliczono według wzoru:

$$P_{zgon/progresja} = 1 - \frac{S(t+1)_{OS/PFS}}{S(t)_{OS/PFS}},$$

gdzie t oznacza kolejny cykl modelu, a $S(t)$ oznacza prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego/przeżycia bez progresji choroby.

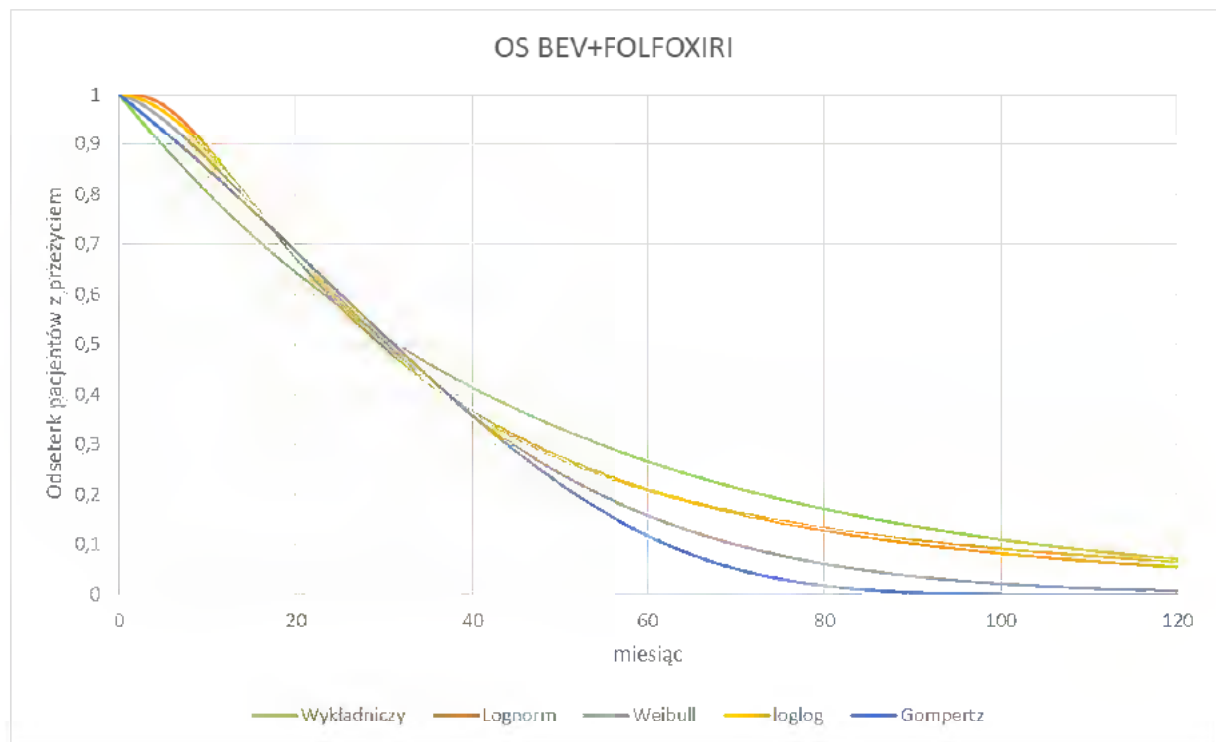
Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych dla schematu BEV+FOLFOXIRI (pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem pakietu R. Dopasowanie przeprowadzono dla jednostki czasu wynoszącej 1 miesiąc (zgodnie z danymi wejściowymi), natomiast w modelu długość cyklu wynosi 14 dni, stąd dla pierwszego cyklu $S(t)$ jest obliczane dla wartości $t = 14/(365/12)$, dla drugiego cyklu $t = 28/(365/12)$ itd.

Tabela 7. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu BEV+FOLFOXIRI

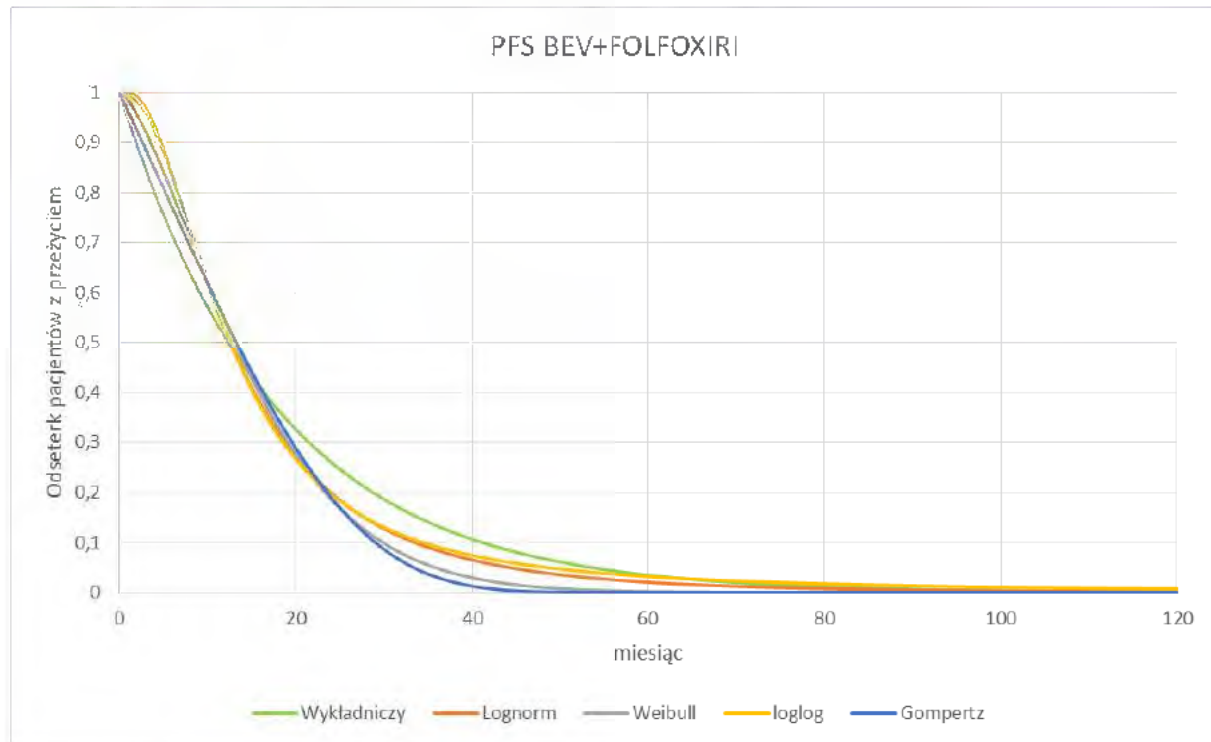
Krzywa parametryczna	Wartość parametru α	Wartość parametru β	AIC	BIC
Przeżycie całkowite (OS)				
wykładnicza	0,02210	-	-616,32	-609,69
Weibulla	0,00511	1,43887	-1101,47	-1091,52
log-logistyczna	0,00165	1,89100	-1171,17	-1161,22
log-normalna	3,38691	0,87507	-1088,59	-1078,63
Gompertza	0,01426	0,02706	-914,50	-904,55
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
wykładnicza	0,05604	-	-544,50	-537,73
Weibulla	0,01661	1,45256	-825,41	-815,25
log-logistyczna	0,00395	2,18533	-1069,47	-1059,31
log-normalna	2,53231	0,76326	-983,69	-973,54
Gompertza	0,03779	0,04621	-689,35	-679,20

Graficzna prezentacja parametrycznych krzywych przeżycia została zaprezentowana na poniższych wykresach:

Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia: BEV+FOLFOXIRI, OS



Rysunek 6. Parametryczne krzywe przeżycia: BEV+FOLFOXIRI, PFS



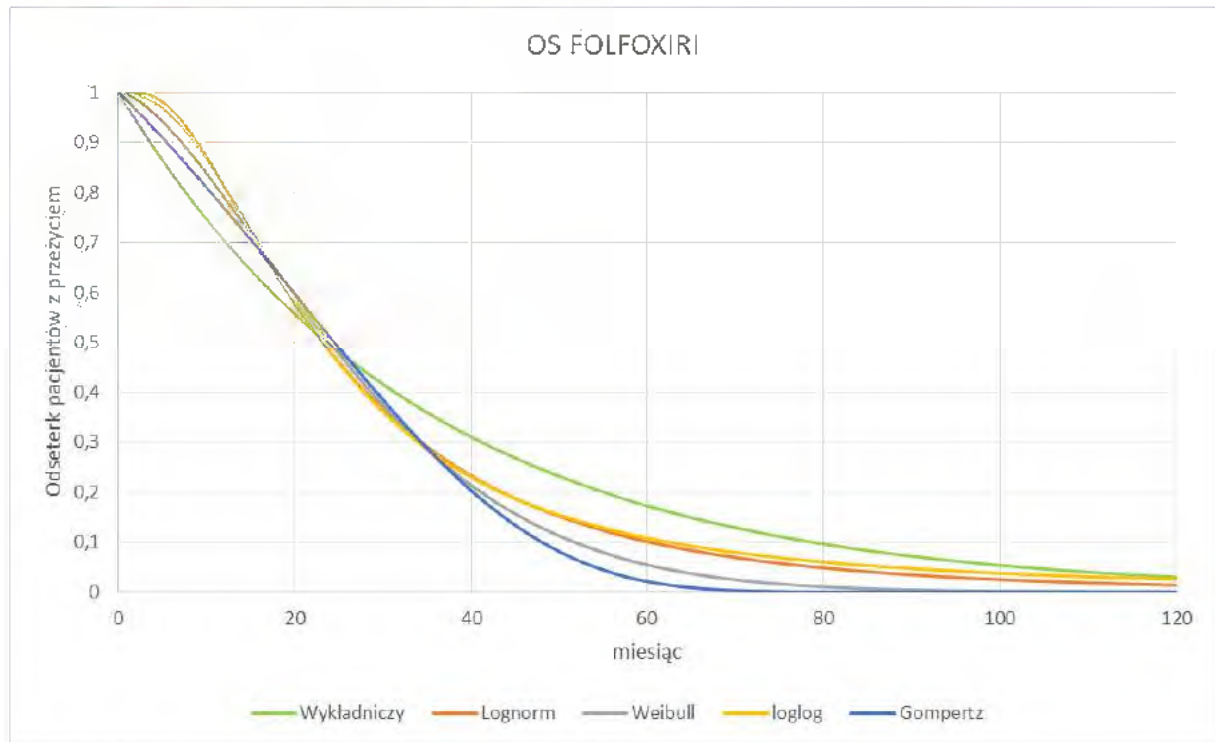
Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych dla schematu FOLFOXIRI (pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem pakietu R. Dopasowanie przeprowadzono dla jednostki czasu wynoszącej 1 miesiąc (zgodnie z danymi wejściowymi), natomiast w modelu długość cyklu wynosi 14 dni, stąd dla pierwszego cyklu $S(t)$ jest obliczane dla wartości $t = 14/(365/12)$, dla drugiego cyklu $t = 28/(365/12)$ itd.

Tabela 8. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu FOLFOXIRI

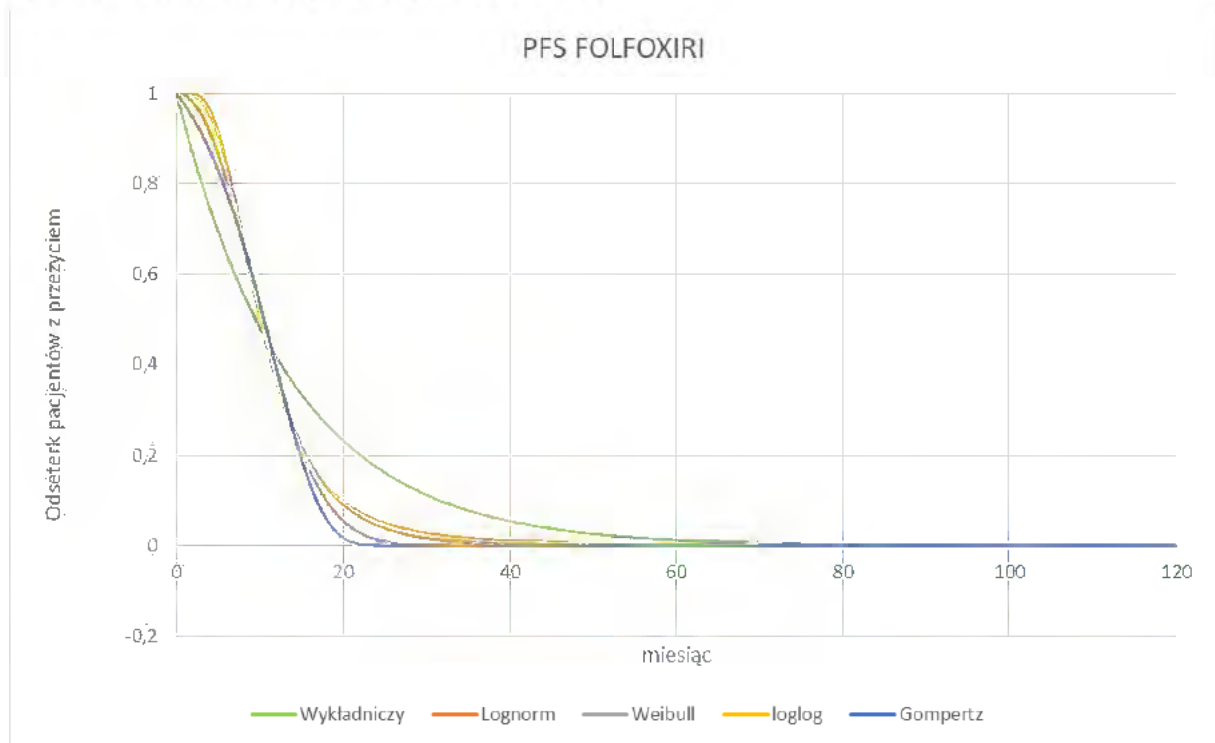
Krzywa parametryczna	Wartość parametru α	Wartość parametru β	AIC	BIC
Przeżycie całkowite (OS)				
wykładnicza	0,02929	-	-616,32	-609,69
Weibulla	0,00488	1,56080	-1101,47	-1091,52
log-logistyczna	0,00092	2,22200	-1171,17	-1161,22
log-normalna	3,14311	0,74547	-1088,59	-1078,63
Gompertza	0,01746	0,03688	-914,50	-904,55
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
wykładnicza	0,07302	-	-203,80	-197,95
Weibulla	0,00446	2,16278	-452,00	-443,22
log-logistyczna	0,00054	3,25000	-520,23	-511,45
log-normalna	2,31279	0,51170	-487,91	-479,13
Gompertza	0,02366	0,17042	-396,11	-387,33

Graficzna prezentacja parametrycznych krzywych przeżycia została zaprezentowana na poniższych wykresach:

Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia: FOLFOXIRI, OS



Rysunek 8. Parametryczne krzywe przeżycia: FOLFOXIRI, PFS



1.2.2.4. Użyteczności

W analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność leczenia bewacyzumabem pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) opublikowanej na stronach internetowych AOTMiT [16] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności (data ostatniego wyszukiwania: 08.2013, bazy

medyczne Medline przez PubMed, CRD oraz Cost-Effectiveness Analysis Registry). Wykonany przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, dlatego zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań [1].

W bieżącej analizie wykorzystano użyteczności występujące w opracowaniu Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16]. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego.

Tabela 9. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w mCRC wykorzystanych w analizie

Stan zdrowotny	Użyteczność: analiza podstawowa	Źródło	Użyteczność: analiza wrażliwości	Źródło
„stan wyjściowy” – przed progresją	0,80	Shiroiwa 2012 [50], Howard 2010 [22], Shiroiwa 2010 [49], Shiroiwa 2009 [48], Tappenden 2007 [55], Ramsey 2000 [41], Ramsey 2002 [42]	0,81*	Hoyle 2013 [23]
			0,86	Farkkila 2013 [14]
			0,72	Blank 2010 [4]
„progresja choroby”	0,60	Shiroiwa 2012 [50], Howard 2010 [22], Shiroiwa 2010 [49], Shiroiwa 2009 [48], Tappenden 2007 [55], Ramsey 2000 [41], Ramsey 2002 [42]	0,79*	Hoyle 2013 [23]
			0,758**	Farkkila 2013 [14]
			0,5	Blank 2010 [4]

* w analizie wrażliwości wykorzystano użyteczność dla komparatora aktywnego (tj. taką jak dla cetuksymabu);

**przyjęto użyteczność jak dla opieki paliatywnej.

1.2.2.5. Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- schematów chemioterapii,
- podania chemioterapii,
- diagnostyki i monitorowania leczenia,
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC),
- po progresji choroby,
- opieki paliatywnej.

Kalkulacja kategorii kosztów występujących w modelu została zaprezentowana w rozdziale 1.3.

1.2.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 10. Zestawienie parametrów modelu

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Podstawowe zmienne modelu		
Stopa dyskontowa: koszty	5,0%	Wytyczne HTA [1]
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	Wytyczne HTA [1]

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni (30 lat)	Wytyczne HTA [1]
Długość cyklu	14 dni	Zgodnie z częstotliwością cykli chemioterapii
Perspektywa	Płatnika publicznego	Wytyczne HTA [1]
Parametry kliniczne: ryzyka zdarzeń		
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego: BEV+FOLFOXIRI	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia log-logistyczna	
Parametr α dla OS	0,00165	
Parametr β dla OS	1,89100	
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia wolnego od progresji: BEV+FOLFOXIRI	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia log-logistyczna	
Parametr α dla PFS	0,00395	
Parametr β dla PFS	2,18533	
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego: FOLFOXIRI	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia log-logistyczna	Cremolini 2016 [8] + obliczenia własne
Parametr α dla OS	0,00092	
Parametr β dla OS	2,22200	
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia wolnego od progresji: FOLFOXIRI	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia log-logistyczna	
Parametr α dla PFS	0,00054	
Parametr β dla PFS	3,25000	
Użyteczności		
Użyteczność w „stanie wyjściowym”	0,80	Analiza ekonomiczna Avastin 2014 [16]
Użyteczność w stanie „progresja”	0,60	
Koszty		
Bewacyzumab – cena hurtowa brutto/1 mg	13,381	Obwieszczenie MZ [37]
Bewacyzumab - cena hurtowa brutto/1 mg (RSS)	■	Dane wnioskodawcy
Substancje czynne w programie lekowym mCRC		Komunikaty DGL NFZ [33]
Substancje czynne w chemioterapii	Patrz rozdział 1.3.2	Obwieszczenie MZ [37]
Koszt związany z podaniem leków/cykl		Patrz rozdział 1.3.4
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl		Patrz rozdział 1.3.5
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		Patrz rozdział 1.3.6
Koszty BSC		Patrz rozdział 1.3.7
Koszt opieki paliatywnej		Patrz rozdział 1.3.9

1.3. Analiza kosztów

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów porównywanych schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyycznych (tj. koszty transportu chorego, specjalnej diety, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (płatnika publicznego) nie przedstawiono kosztów pośrednich.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

- Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zaczerpnięto w wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. [37],
- Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zaczerpnięto w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z komunikatów DGL NFZ [33] oraz zapisu obowiązującego RSS dla bewacyzumabu udostępnionego przez Roche Polska (dane o charakterze poufnym).
- W analizie uwzględniono średnie ceny za 1 mg substancji ważone liczbą sprzedanych mg poszczególnych opakowań z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
- Schemat dawkowania preparatu Avastin® przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem z projektu programu lekowego [6, 40]. Zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylnych wraz ze schematami FOLFIRI lub FOLFOXIRI to 5 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.
- Schemat dawkowania terapii skojarzonych CET+FOLFIRI, BEV+FOLFOX-4 oraz monoterapii panitumumabem i cetuksymabem jest zgodny z programem lekowym [37, 40].
- Schemat dawkowania chemioterapii FOLFOXIRI, FOLFIRI, FOLFOX-4 i kapecytabiny w monoterapii jest zgodny z dawkowaniem przyjętym w randomizowanych badaniach klinicznych [13, 9, 15, 57].
- Średnią masę ciała równą 73,83, przyjęto z raportu Waga i nadwaga Polaków [65] dla populacji osób dorosłych >61 r. ż. (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli w wieku >60 lat).
- Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru Dubois&Dubois dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała. Informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu Waga i nadwaga Polaków [65] dla populacji osób dorosłych >61 r. ż.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono w sposób szczegółowy oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy. Wykorzystane w analizie dane kosztowe odzwierciedlają stan na lipiec 2017 r. (data zakończenia analizy kosztów).

1.3.1. Produkt leczniczy Avastin®

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37] bewacyzumab jest finansowany w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego i zaawansowanego raka jajnika.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Avastin® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Koszt jednostkowy leku w wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant bez RSS

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Cena hurtowa/mg [PLN]
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml	████	████	████	████	bezpłatny	████
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml	████	████	████	████	bezpłatny	████

W ramach obowiązującego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), Roche Polska zobowiązuje się, iż świadczeniodawca, o którym mowa w art. 9 ustawy o refundacji, nabywający bewacyzumab w celu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego:



Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Avastin® (wraz z kwotą refundacji NFZ), zgodnie z opisem instrumentu dzielenia ryzyka, została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant z RSS

Nazwa, postać i dawka leku	Maksymalna cena hurtowa brutto [PLN]	Dodatkowy zwrot na rzecz NFZ [PLN]	Efektywna cena hurtowa brutto [PLN]	Efektywna cena hurtowa/mg [PLN]
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol. po 4 ml	████	████	████	████
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml, 1 fiol. po 16 ml	████	████	████	████

1.3.2. Pozostałe substancje stosowane w leczeniu mCRC

Substancje czynne cetuksymab i panitumumabsą refundowane w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego. Pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie (fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna i kwas folinowy) są w Polsce refundowane w ramach chemioterapii

nowotworów m.in. we wskazaniu mCRC, rozpoznania wg ICD-10: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy [37].

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w leczeniu mCRC oszacowano w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37] i aktualny komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 05.2016-04.2017 [33]. W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione w analizie koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii mCRC.

Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w leczeniu mCRC

Substancja czynna	Średni koszt 1 mg substancji ważony liczbą sprzedanych mg poszczególnych opakowań [PLN]	
	Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)
Kwas folinowy	0,160	■
Fluorouracyl	0,015	■
Irynotekan	1,499	■
Oksaliplatyna	0,725	■
Kapcytabina	0,009	■
Cetyksymab	8,959	■
Panitumumab	18,144	■

1.3.3. Zużycie zasobów

Zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylniej wynosi 5 mg/kg masy ciała raz na 2 tygodnie w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (zgodnie z zapisami obecnego [37] a także projektowanego programu lekowego [40]) oraz FOLFOXIRI (zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [40]). W oparciu o dawkowanie zdefiniowane w ramach programu lekowego oraz dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnej, wyznaczono całkowity koszt bewacyzumabu przypadający na jeden cykl leczenia. Dodatkowo uwzględniono także koszty całkowite bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w leczeniu II linii mCRC w ramach programu lekowego [37].

Tabela 14. Kalkulacja kosztów bewacyzumabu na cykl

Parametr	Bewacyzumab	
	bez RSS	z RSS
Koszt jednostkowy bewacyzumabu [PLN/mg]	■	■
Masa ciała* [kg]	73,83	
Długość cyklu schematu [dni]	14	
Bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI lub FOLFOXIRI		
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg masy ciała dożylnie	
Liczba podań/cykl	1	
Zużycie leku/cykl [mg]	369,15 (=5 x 73,83 x 1)	
Koszt leku/cykl [PLN]	■	■
Bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFOX-4		
Zalecane dawkowanie	10 mg/kg masy ciała dożylnie	
Liczba podań/cykl	1	

Parametr	Bewacyzumab
Zużycie leku/cykl [mg]	738,30 (=10 x 73,83 x 1)
Koszt leku/cykl [PLN]	████████████████████

*przy założeniu średniej masy ciała pacjenta powyżej 61 lat na podstawie [65] (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli w większości >60 lat)

W kolejnej tabeli zaprezentowano kalkulację całkowitego kosztu chemioterapii przypadającego na jeden cykl leczenia według schematu FOLFIRI oraz FOLFOXIRI podawanych w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach obecnego i projektowanego programu lekowego [37, 40]. Dodatkowo uwzględniono także koszty chemioterapii FOLFOX-4 podawanej w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu II linii mCRC w ramach programu [37].

Tabela 15. Kalkulacja kosztów schematów FOLFIRI oraz FOLFOXIRI podawanych w ramach programu lekowego na cykl

Schemat	Substancja	Dawkowanie [mg/m ²]	Długość cyklu	Liczba podań/cykl	Koszt całkowity/cykl	
					Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)
FOLFIRI	kwas folinowy	200	14	2	664,72	302,05
	fluorouracyl	1 000		2		
	iryntekan	180		1		
FOLFOXIRI	kwas folinowy	200	14	1	710,96	331,04
	fluorouracyl	3 200		1		
	iryntekan	165		1		
	oksaliplatyna	85		1		
FOLFOX-4	kwas folinowy	200	14	2	284,40	199,50
	fluorouracyl	1 000		2		
	oksaliplatyna	85		1		

Zgodnie z zapisami programu lekowego [37, 40] obliczony koszt schematu FOLFIRI jest identyczny dla terapii skojarzonej CET+FOLFIRI.

Łączny koszt schematów BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI przypadający na cykl wynosi:

Tabela 16. Koszty schematów BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI na cykl

Schemat	Koszt/cykl [PLN]	
	Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)
BEV+FOLFIRI	████████████████████	████████████████████
BEV+FOLFOXIRI	████████████████████	████████████████████
BEV+FOLFOX-4	████████████████████	████████████████████

W kolejnej tabeli zaprezentowano oszacowanie kosztu całkowitego przypadającego na cykl dla pozostałych schematów leczenia uwzględnionych w bieżącej analizie. Dawkowanie przyjęto na podstawie badań klinicznych, wytycznych oraz informacji zawartych w programie lekowym.

Tabela 17. Kalkulacja kosztów pozostałych schematów stosowanych w leczeniu mCRC na cykl

Schemat	Substancja	Dawkowanie [mg/m ²]	Długość cyklu	Liczba podań/cykl	Średni koszt całkowity/cykl 14 dni		Źródło
					Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)	
KAPECYTABINA	kapecytabina	1 250	21	28	375,39	162,45	Tebbutt 2010 [57]
	kwas folinowy	400		1			
	fluorouracyl	2 800	14	1	686,80	321,50	Fuchs 2007 [15]
	irinotekan	180		1			
FOLFOX-4	kwas folinowy	400		2			
	fluorouracyl	1 000	14	2	401,07	291,22	de Gramont 2000 [9]
	oksaliplatylna	85		1			
	kwas folinowy	200		1			
FOLFOXIRI	fluorouracyl	3 200		1			
	irinotekan	165	14	1	710,96	331,04	Falcone 2007 [13]
	oksaliplatylna	85		1			
	cetuksymab	400		1			
		250		1			
CET + FOLFIRI (pierwszy cykl)	kwas folinowy	200	14	2	11 301,70	10 863,74	Program lekowy [37, 40]
	fluorouracyl	1 000		2			
	irinotekan	180		1			
	cetuksymab	250		2			
CET + FOLFIRI (kolejne cykle)	kwas folinowy	200	14	2	8 847,02	8 426,42	Program lekowy [37, 40]
	fluorouracyl	1 000		2			
	irinotekan	180		1			
	cetuksymab	400	7	1	10 636,98	10 561,69	Program lekowy [37, 40]
CETUKSYMAB (monoterapia, pierwszy cykl)	cetuksymab	400	7	1	10 636,98	10 561,69	Program lekowy [37, 40]
CETUKSYMAB (monoterapia, kolejne cykle)	cetuksymab	250	7	1	8 182,30	8 124,38	Program lekowy [37, 40]

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Schemat	Substancja	Dawkowanie [mg/m ²]	Długość cyklu	Liczba podań/cykli	Średni koszt całkowity/cykl 14 dni		Źródło
					Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)	
PANITUMUMAB (monoterapia)	panitumumab	6 (mg/kg)	14	1	8 037,43	7 947,18	Program lekowy [37, 40]

1.3.4. Koszt związany z podaniem leków

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci są leczeni w trybie szpitalnym, z wyjątkiem grupy, w której stosowana jest kapecytabina w monoterapii przyjmowana doustnie (lek otrzymywany jest w ramach wizyty ambulatoryjnej).

W niniejszej analizie założono, że podawanie bewacyzumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie oraz cetuksymabu i panitumumabu w monoterapii odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego [73]. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem pozostałych schematów chemioterapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu [75].

Tabela 18. Koszt jednostkowy podania chemioterapii

Schemat leczenia	Tryb podania leku	Wartość punktowa*	Uwagi
Z udziałem BEV, CET, PAN	hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	486,72	za osobodzień
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	486,72	za osobodzień
Bez udziału BEV, CET, PAN	hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	540,80**	za osobodzień
	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	378,56	-
Kapecytabina w monoterapii	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	108,16	za diagnostykę lub wydanie/podanie leków przeciwnowotworowych lub wspomagających

*przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN;

**dni 1-3; od dnia czwartego 486,72 PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono szacunkowy koszt podania uwzględnionych schematów chemioterapii. Długość hospitalizacji w ciągu jednego cyklu ustalono na podstawie schematu dawkowania poszczególnych chemioterapii (zgodnie z danymi i w oparciu o źródła zamieszczone w poprzednich podrozdziałach). Dodatkowo, w przypadku konieczności otrzymywania przez pacjentów długotrwałych wlewów (na przykład 22 godziny dla fluorouracylu w programie lekowym) przyjęto jeden dzień więcej w stosunku do długości pobytu, która wynikałaby bezpośrednio z protokołu dla danego schematu.

Tabela 19. Koszty podania chemioterapii przypadające na cykl

Schemat leczenia	Liczba osobodni/cykl*	Koszt podania/cykl [PLN]*	Uśredniony koszt podania/cykl 14 dni [PLN]*
KAPECYTABINA	1	108,16	72,11
FOLFIRI	2+1	1 081,60	1 081,60
FOLFOX-4	2+1	1 081,60	1 081,60
FOLFOXIRI	3	1 081,60	1 081,60
CET+FOLFIRI	(2+1) oraz 1	1 460,16	1 460,16
BEV+FOLFIRI	2+1	973,44	973,44
BEV+FOLFOXIRI	3	973,44	973,44
PAN (monoterapia)	1	486,72	486,72
CET (monoterapia)	2	973,44	973,44

*1 dzień rozliczany jako hospitalizacja jednego dnia; więcej niż 1 dzień – hospitalizacja rozliczana zgodnie z zasadą, że pierwszy i ostatni dzień pobytu w szpitalu jest liczony jako 1 dzień; kapecytabina w monoterapii – porada ambulatoryjna.

1.3.5. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie założono, że koszty diagnostyki i monitorowania leczenia dla schematów z udziałem bewacyzumabu i cetuksymabu rozliczane będą w ramach świadczenia Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego [74], natomiast koszty diagnostyki i monitorowania pozostałych schematów (wyłącznie chemioterapia) w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [76].

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego [37] następujące badania wykonywane są podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:

1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego;
2. potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu *KRAS* lub *NRAS* - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapia według schematu FOLFIRI;
3. morfologia krwi z rozmazem;
4. oznaczenie stężenia w surowicy:
 - a) mocznika,
 - b) kreatyniny,
 - c) bilirubiny
5. oznaczenie aktywności w surowicy:
 - a) transaminaz (AspAT, AlAT),
 - b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)
6. oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);
7. oznaczenie INR;
8. badanie ogólne moczu;
9. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym;
10. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
11. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów;
12. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej;
13. EKG;
14. pomiar ciśnienia tętniczego;
15. inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego [37] monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem polega na wykonywaniu następujących badań:

1. morfologia krwi z rozmazem,
2. oznaczenie stężenia w surowicy: kreatyniny, bilirubiny,
3. oznaczenie aktywności w surowicy: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej,
4. badanie ogólne moczu,
5. pomiar ciśnienia tętniczego;
6. inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych [37].

Z kolei monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem polega na wykonywaniu następujących badań [37]:

1. badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych,
2. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej,
3. inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się: nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania), zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby [37]. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

W projektowanym programie lekowym [40] jedyną zmianą w stosunku do przedstawionych powyżej, obowiązujących obecnie zapisów programu jest brak badania przy kwalifikacji, w ramach którego oceniany jest stan genów *KRAS* i *NRAS* oraz ocena występowania mutacji w genie *BRAF*. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że koszt ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie terapii bewacyzumabem w scenariuszu istniejącym i nowym jest identyczny.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [78]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń realizowanych dla bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu, w ramach których finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Tabela 20. Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa*	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab) (5.08.08.0000006)	2 433,60	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie:	
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (cetuksymab) (5.08.08.0000007)	4 056,00	- rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1)	[74]
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (panitumumab) (5.08.08.0000008)	3 325,92		

*przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN.

W analizie przyjęto, że ryczałt za diagnostykę będzie rozliczany raz na cykl leczenia (proporcjonalnie do czasu pomiędzy kolejnymi podaniami leku).

Zgodnie z Zarządzeniem nr 68/2016/DGL [79] realizacja świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (Tabela 18. Koszt jednostkowy podania chemioterapii) dotyczy dni pobytu, w których następuje realizacja świadczeń dla świadczeniobiorcy w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz polega na: przygotowaniu świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawaniu leków lub wykonaniu badań diagnostycznych związanych z leczeniem nowotworów lub leczeniu powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii. Natomiast porada ambulatoryjna związana z chemioterapią dotyczy wizyty ambulatoryjnej,

w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne oraz ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego przyjmowania przez świadczeniobiorcę w domu. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia schematami chemioterapii niezawierającymi bewacyzumabu bądź cetuksymabu /panitumumabu. Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach ww. świadczeń.

Do kosztów monitorowania skuteczności terapii z zastosowaniem schematów stosowanych poza programem lekowym doliczono natomiast koszty świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywane w trakcie tej porady badania laboratoryjne lub obrazowe, zgodnie z obowiązującymi, opartymi o aktualną wiedzę medyczną, zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [79] (średnio co 1,5 miesiąca).

Tabela 21. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa*	Uwagi	Źródła danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	270,40	(1) zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia (2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące (3) nie można łączyć ze świadczeniami z zakresu badania genetyczne z katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie	[76]

* przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN.

Diagnostyka w programie lekowym rozliczana jest proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (patrz Tabela 20). Przyjęto, że okresowa ocena skuteczności dla schematów chemioterapii wykonywana będzie średnio co 1,5 miesiąca. Poniżej przedstawiono łączny koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na jednego pacjenta.

Tabela 22. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta

Schemat leczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń na pacjenta/cykl 14 dni	Łączny koszt/pacjenta /cykl 14 dni [PLN]
KAPECYTABINA	270,40	0,31	82,97
FOLFIRI	270,40	0,31	82,97
FOLFOX-4	270,40	0,31	82,97
FOLFOXIRI	270,40	0,31	82,97
CET+FOLFIRI	4 056,00	0,04	155,57
BEV+FOLFIRI	2 433,60	0,04	93,34
BEV+FOLFOXIRI	2 433,60	0,04	93,34
PAN (monoterapia)	3 325,92	0,04	127,57
CET (monoterapia)	4 056,00	0,04	155,57

1.3.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia ciężkich oraz zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

Zgodnie z wynikami badania FIRE-3 [19] zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.*) wystąpiły u 64% pacjentów leczonych schematem BEV+FOLFIRI oraz u 71% pacjentów otrzymujących terapię CET+FOLFIRI. Obliczony na podstawie danych z publikacji Heinemann 2014 [19] parametr ryzyka względnego BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI jest nieistotny statystycznie (0,897; 95% CI: 0,801-1,004; p=0,059), w związku z powyższym w analizie przyjęto brak różnic w występowaniu działań niepożądanych stopnia 3-4 dla schematów BEV+FOLFIRI i CET+FOLFIRI, uwzględniając w obliczeniach odsetek pacjentów oszacowany jako średnią wartość z obu ramion badania (67,4%).

W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane stopnia 3-4 dla pozostałych schematów leczenia, wykorzystano dane z przeglądu systematycznego Zhang 2015 [80], w którym między innymi przeprowadzono metaanalizę dla punktu końcowego *any grade 3/4 adverse events*, w oparciu o wyniki sześciu randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, w leczeniu I linii mCRC. Ponieważ autorzy publikacji przedstawili wynik w postaci parametru iloraz szans, w ramach bieżącej analizy, na podstawie danych z przeglądu Zhang 2015 [80], obliczono parametr ryzyka względnego BEV+chemioterapia vs chemioterapia, którego wartość wynosi 1,181 (95% CI: 1,078-1,294; p<0,001; model random), co oznacza, iż istotnie częściej zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występują w grupie bewacyzumabu. Obliczony parametr RR wykorzystano w kalkulacjach częstości występowania działań niepożądanych dla schematów chemioterapii (z wyjątkiem FOLFOXIRI).

Randomizowane badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo FOLFOXIRI (zarówno porównujące FOLFOXIRI z FOLFIRI [30, 52, 13] jak i BEV+FOLFOXIRI z BEV+FOLFIRI [29]) nie raportują u jakiego odsetka pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 3-4. Ponieważ jednak zaobserwowano istotne statystycznie różnice w występowaniu niektórych zdarzeń niepożądanych (częściej na ramieniu FOLFOXIRI – neutropenia [13], biegunka, łysienie, zaburzenia neurosensoryczne [52] oraz na ramieniu BEV+FOLFOXIRI – neutropenia, biegunka, neuropatia obwodowa, zapalenie jamy ustnej [29]), w bieżącej analizie zdecydowano się przyjąć założenie, że występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych będzie co najmniej identyczne, jak w przypadku terapii BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Podobne założenie przyjęto dla panitumumabu i cetuksymabu stosowanych w monoterapii.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów	Źródło
Schematy chemioterapii	57,1%	Zhang 2015 [80] + obliczenia własne
FOLFOXIRI	67,4%	Założenie własne (patrz opis powyżej)
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	67,4%	FIRE3 [19]
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	67,4%	Założenie własne (patrz opis powyżej)
CETUKSYMAB+FOLFIRI	67,4%	FIRE3 [19]
PAN (monoterapia)	67,4%	Założenie własne (patrz opis powyżej)
CET (monoterapia)	67,4%	Założenie własne (patrz opis powyżej)

W analizie założono, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 ich leczenie odbywa się w warunkach szpitalnych i jest rozliczane w ramach grupy JGP F36 – Choroby jelita grubego:

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane: koszt jednostkowy

Nazw świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa*	Źródła danych
Choroby jelita grubego (5.51.01.0006036)	2 596,00	[77]

*przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obliczono jako iloczyn kosztu jednostkowego hospitalizacji w ramach grupy JGP F36 oraz odsetka pacjentów, u których takie działania wystąpiły.

Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN]

Schemat leczenia	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]
KAPECYTABINA	1 482,32
FOLFIRI	1 482,32
FOLFOX-4	1 482,32
FOLFOXIRI	1 749,70
CET+FOLFIRI	1 749,70
BEV+FOLFIRI	1 749,70
BEV+FOLFOXIRI	1 749,70
PAN (monoterapia)	1 749,70
CET (monoterapia)	1 749,70

1.3.7. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)

W bieżącej analizie wykorzystano sposób szacowania kosztów BSC opisany w opracowaniu Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16].

W obliczeniach kosztów najlepszego leczenia wspomagającego uwzględniono koszty leczenia przeciwbólowego oraz koszty opieki stomijnej. W ramach BSC nie uwzględniono natomiast kosztów zabiegu chirurgicznego spowodowanego niedrożnością jelita grubego, uznając, że zastosowanie leczenia bewacyzumabem nie wpływa na częstość wykonywania ww. zabiegu. Przyjęto, że leczenie operacyjne przy niedrożności jelita grubego jest wykonywane jednorazowo, zatem koszt ten nie jest różniący dla porównywanych technologii.

Leczenie przeciwbólowe

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest indywidualnie, w zależności od rodzaju i natężenia bólu, skuteczności czy skutków ubocznych leków. Z uwagi na powyższe w celu oszacowania średnich kosztów leczenia bólu w przebiegu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki założono następującą kolejność podawania leków (zgodnie z wytycznymi WHO [21]):

- I etap - nieopioidowy analgetyk (ketoprofen);
- II etap - gdy nieopioidowy lek przeciwbólowy przestaje wykazywać skuteczność, dołączany jest lek z grupy słabych opioidów (tramadol). Wykazano lepsze działanie przeciwbólowe oraz możliwość zmniejszenia dawek podczas terapii skojarzonej niż podczas leczenia pojedynczym lekiem;
- III etap - przy silnym bólu, gdy stosowanie słabego opioidu przestało być skuteczne, założono podawanie silnego opioidu (morfina w postaci tabletek).

Najczęściej stosowane leki z wyżej wymienionych grup leków oraz ich zużycie przyjęto zgodnie z analizą z 2014 roku [16]:

- ketoprofen - 0,1 g co 12 godzin;
- tramadol - dawkowanie 0,05 – 0,1 g co 4-6 godzin, postać retard kapsulek podaje się co 12 godzin. Przyjęto stosowanie tramadolu w schemacie 4 × 100 mg na dobę;
- morfina – dawkę leku ustala się indywidualnie, zalecana droga podania – doustna. W analizie założono podawanie morfiny w dawce równej DDD (Defined Daily Dose – definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów przez WHO), tj. 100 mg [3].

Wybrane preparaty stosowane w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) refundowane leki w postaci kapsulek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku.

Tabela 26. Koszty wybranych leków przeciwbólowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt NFZ – 100 mg [PLN]	Źródła danych
Ketoprofen	Profenid, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	11,82	10,25	0,17	
Tramadol	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 50 szt.	34,80	30,83	0,62	[37]
Morfina	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 30 szt.	67,71	67,71	2,26	

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów leczenia bólu nowotworowego lekami przeciwbólowymi w zależności od etapu (nasilenia bólu).

Tabela 27. Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego

Etap leczenia	Stosowany lek	Dawka/dzień	Koszt NFZ/dzień [PLN]
Etap I	Ketoprofen	200 mg (100 mg co 12 godzin)	0,34
Etap II	Ketoprofen	200 mg (100 mg co 12 godzin)	0,34
	Tramadol	400 mg	2,47
Etap III	Morfina	100 mg	2,26

Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych stosowanych w chorobie nowotworowej w poszczególnych etapach (zależnych od stopnia nasilenia bólu) oraz średni koszt leczenia przeciwbólowego (obliczony, jako średnia arytmetyczna kosztu poszczególnych etapów leczenia przeciwbólowego) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia

Etap leczenia	Element kosztów	Koszt NFZ/dzień [PLN]
Etap I	Nieopiodowe leki przeciwbólowe	2,39
Etap II	Nieopiodowe leki przeciwbólowe + słabe opioidy	19,659
Etap III	Silne opioidy	15,780
Średni koszt/tydzień [PLN]		12,61

Koszty opieki stomijnej

Niekiedy leczenie operacyjne nowotworów jelita grubego wymaga wytworzenia sztucznego połączenia między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej, tzw. stomii [20]. Mimo obserwowanego na świecie ograniczenia wskazań do wykonywania stomii, możliwego dzięki wprowadzaniu nowych technik i metod leczenia, a także dzięki rozwojowi metod diagnostycznych, znaczna część przypadków leczonych operacyjnie kończy się wytworzeniem przetoki jelitowej. Operacje zakończone wytworzeniem przetoki jelitowej wymagają objęcia chorego profesjonalną i troskliwą opieką pielęgniarstwa, ukierunkowaną na poprawę jakości życia, realizowaną na podstawie rozpoznanych problemów w zakresie funkcjonowania tej grupy chorych [62].

W ramach kosztów opieki stomijnej uwzględniono jedynie koszty worków stomijnych. Pominięto natomiast koszty związane z opieką pielęgniarki POZ nad pacjentami, którzy potrzebują pomocy przy pielęgnacji stomii. Świadczenia pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej finansowane są na podstawie rocznej stawki kapitacyjnej, która jest stała niezależnie od liczby udzielonych świadczeń [72].

Koszt worków stomijnych oszacowano na podstawie załącznika do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [44].

Tabela 29. Koszty jednostkowe wyrobów medycznych – worki stomijne

Rodzaj środka pomocniczego	Okres użytkowania	Odpłatność	Limit ceny [PLN]	Koszt/tydzień [PLN]
Worki stomijne samoprzylepne jednorazowego użycia w ilości do 90 sztuk w systemie jednoczęściowym lub w równowartości ich kosztu worki i płytki w systemie dwuczęściowym lub inny sprzęt stomijny: zestawy irygacyjne, nocne zbiorniki na mocz, pasty, pudry oraz paski, półpierścienie, pierścienie o właściwościach uszczelniających lub gojących, produkty do usuwania sprzętu stomijnego lub do ochrony skóry wokół Stomil; stomia na jelicie grubym (kolostomia)	raz na miesiąc	bezpłatnie	300,00	69,04

Zestawienie kosztów BSC

Zgodnie z danymi przytoczonymi w opracowaniu Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16] 70% chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby wymaga leczenia przeciwbólowego, a u 44% w wyniku zabiegu chirurgicznego konieczne było wykonanie stomii.

Tabela 30. Zestawienie średnich tygodniowych kosztów BSC

Parametr	Częstość [%]	Koszt terapii na tydzień [PLN]	Koszt średni na pacjenta/tydzień [PLN]	Źródła danych
Leczenie przeciwbólowe	70%	12,61	39,21 (70% × 12,61 + 44% × 69,04)	[16]
Opieka stomijna	44%	69,04		

1.3.8. Koszty po progresji choroby

Koszty octanu megestrolu

U większości pacjentów z chorobą nowotworową występuje szereg objawów, które ze względu na swoją złożoność określane są zwykle mianem zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (ang. cachexia-anorexia cancer related syndrome, CACS). Kacheksja to utrata zarówno beztłuszczowej masy ciała (głównie mięśni szkieletowych), jak i tkanki tłuszczowej. Przeciwnie niż ma to miejsce u osób zdrowych, objawom niedożywienia i wzmożonego katabolizmu towarzyszy niechęć do przyjmowania pokarmów, czyli anoreksja. Zespołowi kacheksja–anoreksja towarzyszą pogarszająca się jakość życia oraz narastające poczucie osłabienia

i znużenia [32]. Leczenie CACS powinno się koncentrować na dwóch celach – zwiększeniu apetytu (ograniczenie jadłowstrętu) oraz możliwej korekcji zaburzeń metabolicznych. W postępowaniu należy uwzględnić zarówno metody niefarmakologiczne, jak i dostępne leki [32].

W leczeniu zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego uwzględniono zastosowanie syntetycznych pochodnych progesteronu, tzw. czynników progestagennych, które mogą w ciągu kilku dni prowadzić do pobudzenia apetytu, zwiększenia podaży kalorii i przyrostu masy ciała u chorych z CACS [32].

Wybrany (najtańszy spośród dostępnych) preparat stosowany w leczeniu zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego został przedstawiony w tabeli poniżej. Zużycie progestagenu ustalono na poziomie dawki równej DDD (Defined Daily Dose – definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów przez WHO), tj. 0,16 g [3].

Tabela 31. Koszt jednostkowy octanu megestrolu

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt NFZ – DDD [PLN]	Źródła danych
Octan megestrolu	Megastril®, zawiesina doustna, 40 mg/ml; 240 ml	138,28	138,28	2,30	[37]

Zgodnie z danymi przytoczonymi w opracowaniu Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16] średnio 36,3% pacjentów z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej otrzymuje leczenie syntetycznymi pochodnymi progesteronu. Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym przez okres co najmniej dwóch miesięcy [7]. Przyjęto zatem, że octan megestrolu będzie stosowany przez 2 miesiące. Poniżej przedstawiono średni koszt leczenia zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego pochodną progesteronu przypadający na jednego chorego z mCRC.

Tabela 32. Koszt terapii po progresji (leczenie CACS)

Parametr	Wartość	Źródła danych
Koszt jednostkowy/DDD [PLN]	2,30	[37]
Średni czas stosowania	2 miesiące	[7]
Częstość stosowania [%]	36,3%	[16]
Średni koszt/pacjenta/2 miesiące terapii [PLN]	50,89 (=2,30 × (365/12) × 2 × 36,3%)	-

Koszty II linii leczenia

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 [66], wpływ wielolekowej chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Z tego względu w przypadku wystąpienia progresji choroby w modelu doliczone zostały koszty drugiej i trzeciej linii leczenia mCRC oraz opisane w poprzednim rozdziale koszty leczenia wspomagającego (BSC).

Koszty jednostkowe i całkowite (uwzględniające dawkowanie poszczególnych schematów terapeutycznych) substancji czynnych stosowanych w drugiej i trzeciej linii leczenia zostały opisane w rozdziałach 1.3.1 - 1.3.3. W modelu uwzględniono także koszty związane z podaniem oraz monitorowaniem terapii tymi lekami (opisane w rozdziałach 1.3.4 oraz 1.3.5).

Prawdopodobieństwo otrzymania leczenia II linii oszacowano na podstawie badania FIRE-3 [31] podobnie jak w analizie przeprowadzonej dla populacji, u której stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą

z oksaliplatyną (nie zidentyfikowano publikacji informujących bezpośrednio o liczbie pacjentów z leczeniem aktywnym w drugiej linii, po wcześniejszym otrzymaniu BEV+FOLFOXIRI). Porównano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie I i II linii, z wyłączeniem chorych, u których przed rozpoczęciem II linii wystąpił zgon. Zgodnie z oszacowaniami 17,7% chorych nie otrzyma leczenia aktywnego w drugiej linii (w modelu przyjęto w tej grupie wyłącznie koszt BSC).

Zgodnie z obecnym i projektowanym [37, 40] programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego założono, że pacjenci stosujący w I linii irynotekan (tj. w przypadku bieżącej analizy schemat FOLFOXIRI) w II rzucie mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4, z kolei chorzy leczeni w I linii schematem BEV+FOLFOXIRI nie mają takiej możliwości (bewacyzumab w II linii mogą otrzymać wyłącznie pacjenci, którzy nie byli leczeni tym lekiem podczas pierwszej linii), dlatego będą otrzymywać wyłącznie chemioterapię.

Dla ramienia komparatora przyjęto, że wszyscy pacjenci którzy otrzymają leczenie aktywne w drugiej linii będą otrzymywali schemat BEV+FOLFOX-4. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym odsetek ten wyniesie 50% (tj. 41% wszystkich chorych), a druga połowa będzie leczona schematami chemioterapii (udziały poszczególnych schematów na podstawie danych z suplementu do publikacji Cremolini 2016 [8], ramię FOLFOXIRI).

Dla ramienia interwencji, na którym wszyscy pacjenci będą otrzymywać wyłącznie chemioterapię, w analizie przyjęto udziały poszczególnych schematów na podstawie danych z suplementu do publikacji Cremolini 2016 [8] (ramię BEV+FOLFOXIRI). Zestawienie odsetków pacjentów leczonych w drugiej linii poszczególnymi schematami na ramieniu BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI zaprezentowano w tabeli.

Tabela 33. Schematy stosowane w drugiej linii – analiza podstawowa

Terapia	Interwencja (BEV+FOLFOXIRI)	Komparator (FOLFOXIRI)
Pacjenci leczeni aktywnie	82,3%	82,3%
w tym:		
BEV+FOLFOX-4	0,0%	100,0%
FOLFOXIRI	5,8%	0,0%
FOLFOX-4	27,5%	0,0%
FOLFIRI	40,6%	0,0%
Pozostałe schematy chemioterapii*	26,1%	0,0%

*w analizie przyjęto koszty kapecytabiny podawanej w monoterapii

Zgodnie z obecnym i projektowanym [37, 40] programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, zarówno na ramieniu interwencji jak i komparatora nie jest możliwe stosowanie afillberceptu w leczeniu drugiej linii oraz cetuksymabu lub panitumumabu w leczeniu trzeciej linii. W modelu przyjęto, że w trzeciej linii pacjenci otrzymają leczenie bez udziału oksaliplatyny i irynotekanu, koszt trzeciej linii oszacowano w oparciu o koszt leczenia kapecytabiną w monoterapii (założenie).

Długość leczenia drugiej linii przyjęto w oparciu o badanie Giantonio 2007 [17], w którym porównywano skuteczność leczenia zaawansowanego raka jelita grubego schematami BEV+FOLFOX-4 i chemioterapią FOLFOX-4. Zgodnie z wynikami próby klinicznej mediana PFS w grupie leczonej BEV+FOLFOX-4 wyniosła 7,3 miesiące, natomiast w grupie kontrolnej 4,7 miesiące (wartość tą przyjęto dla wszystkich schematów chemioterapii).

Dla trzeciej linii terapii konserwatywnie przyjęto, że długość leczenia nie jest większa niż w drugiej linii (założono wartość 4,7 miesięcy).

W celu uwzględnienia wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych na zakończenie leczenia bądź redukcję dawki, a zatem także na spadek średnich kosztów terapii przypadających na pacjenta, w analizie przyjęto, że

zgodnie z publikacją Lee 2012 [26], w praktyce klinicznej czas leczenia jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby, podobnie jak to uczyniono dla pierwszej linii terapii.

W analizie założono, że po zakończeniu leczenia II linii pacjenci z mCRC stosują wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające.

Koszty wizyt monitorujących po progresji choroby

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby niestosujących aktywnego leczenia chemioterapeutycznego będzie odbywało się w ramach porady specjalistycznej w poradni onkologicznej. Wartość punktową wizyty w poradni onkologicznej zaczerpnięto z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” stanowiącego Załącznik nr 4 do Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [67].

Tabela 34. Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu podstawowej chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Źródła danych
Wizyta w poradni onkologicznej (W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	33,00	[67]

*przyjęto, że wartość punktowa równa jest kosztowi świadczenia w PLN.

W analizie przyjęto, zgodnie z raportem Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16], że na pacjenta z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby średnio przypadają 7,4 wizyty w poradni specjalistycznej na rok. Zatem średnie koszty monitorowania stanu chorego przypadające na rok oraz cykl modelu wyniosą odpowiednio 244,20 PLN oraz 9,37 PLN.

1.3.9. Koszty opieki paliatywnej

Ze względu na nasilający się w ostatnich dniach życia ból u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w analizie założono, że chorzy w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia wymagają specjalistycznej opieki paliatywnej. Zgodnie z danymi przytoczonymi w opracowaniu Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami – analiza ekonomiczna [16] do oszacowania kosztów wybrano oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne.

Tabela 35. Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym

Nazwa zakresu świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Średnia cena punktu rozliczeniowego* [PLN]	Taryfa	Średni koszt świadczenia [PLN]	Koszt/cykl 14 dni [PLN]
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym	osobodzień	56,19	6,1	342,759	4 798,63

*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w opiece paliatywnej i hospicyjnej – świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym na podstawie „Informatora o umowach na rok 2017”.

1.4. Analiza progowa – zakres oszacowań

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [59] podstawą szacowania prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [36].

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

W ramach kalkulacji dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI wyznaczono w analizie progową cenę zbytu netto produktu Avastin® dla której wartość ICUR jest równa 130 002 PLN/QALY. Dodatkowo (Załącznik 2.6) oszacowano także cenę zbytu netto produktu Avastin®, dla której współczynnik koszty-żyteczność (CUR) interwencji jest równy współczynnikowi koszty-żyteczność komparatora (brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BEV+FOLFOXIRI z FOLFOXIRI).

Dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w związku z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów) oszacowano cenę zbytu netto produktu Avastin®, dla której różnica kosztów BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI jest równa zero.

1.5. Zestawienie kosztów – populacja pacjentów bez mutacji w genach RAS , u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną

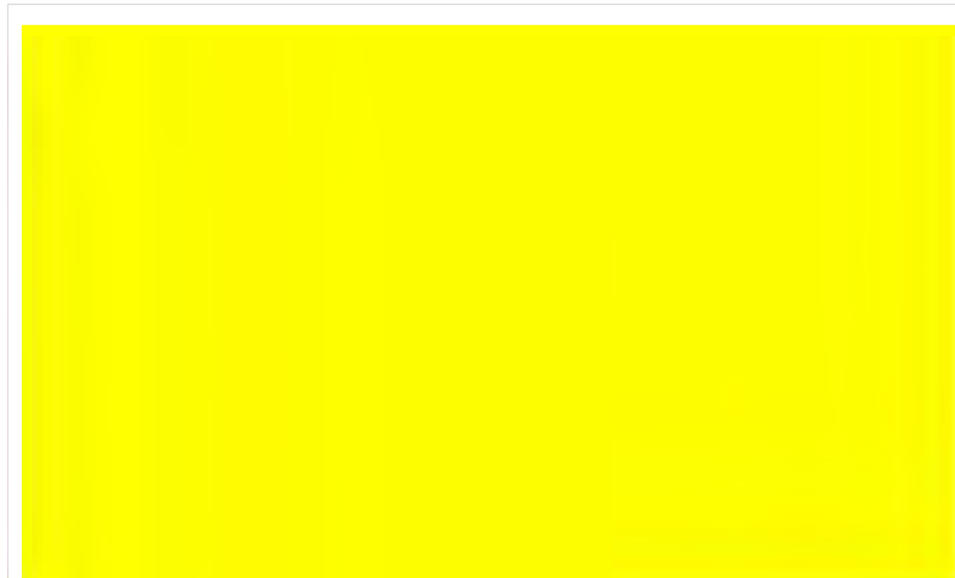
W bieżącym podrozdziale zestawiono koszty porównywanych technologii medycznych w populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy minimalizacji kosztów. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 1.3.

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie

Parametr	BEV+FOLFIRI		CET+FOLFIRI	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszty substancji czynnych	████	████	████	155 659
Koszty podania leków	████	████	████	32 268
Koszty diagnostyki i monitorowania	████	████	████	3 378
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████	3 425
Koszt całkowity	████	████	████	194 729

Wykres 1. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant z RSS



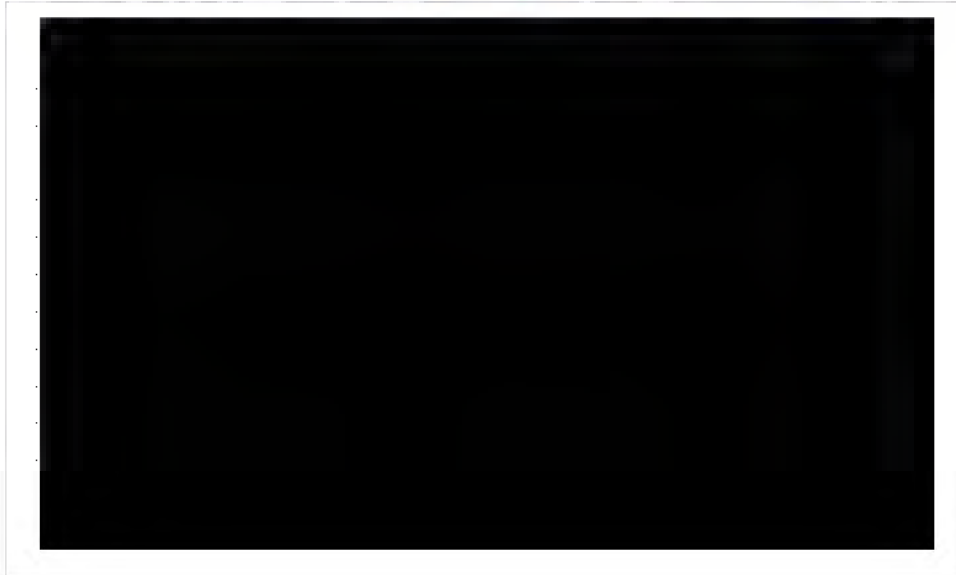
Wykres 2. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant bez RSS



Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia

Parametr	BEV+FOLFIRI		CET+FOLFIRI	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
I linia leczenia	████	████	████	180 833
II linia leczenia	████	████	████	12 110
III linia leczenia	████	████	████	1 787

Wykres 3. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia – wariant z RSS



Wykres 4. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia – wariant bez RSS



1.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Różnicę kosztów (tzw. koszt inkrementalny) będący podstawowym wynikiem analizy minimalizacji kosztów, obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt całkowity}_{\text{interwencja}} - \text{koszt całkowity}_{\text{komparator}}$$

1.6.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.6.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – z uwzględnieniem RSS

Parametr	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 [PLN]		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej BEV+FOLFIRI jest strategią mniej kosztowną niż leczenie CET+FOLFIRI: różnica kosztów wynosi

1.6.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – bez uwzględnienia RSS

Parametr	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████
Koszt inkrementalny [PLN]	████████	████████
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 [PLN]	1861 PLN (op. 100 mg/4ml); 7444 PLN (op. 400 mg/4ml)	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej BEV+FOLFIRI jest strategią mniej kosztowną niż leczenie CET+FOLFIRI: różnica kosztów wynosi ██████████

1.6.1. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Avastin®, przy której różnica kosztów pomiędzy interwencją i komparatorem jest równa 0,00 PLN.

Tabela 40. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Źródło
Długość leczenia I linii [miesiące]	10,2	11,9	CALGB-SWOG [27]
		9,3	FIRE-3 [19]
		14,8	CALGB-SWOG [27]
Długość leczenia II linii [miesiące]	5,8	4,8 (BEV+FOLFIRI) 6,7 (CET+FOLFIRI)	FIRE-3 [31]
Długość leczenia III linii [miesiące]	2,8	3,7	Karapetis 2008 [25]
Odsetek pacjentów leczonych w III linii w programie lekowym (ramię BEV+FOLFIRI)	100%	50%	Założenie własne
Stopa dyskontowa	5%	0%	Wytyczne AOTMiT [1]

1.6.1.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

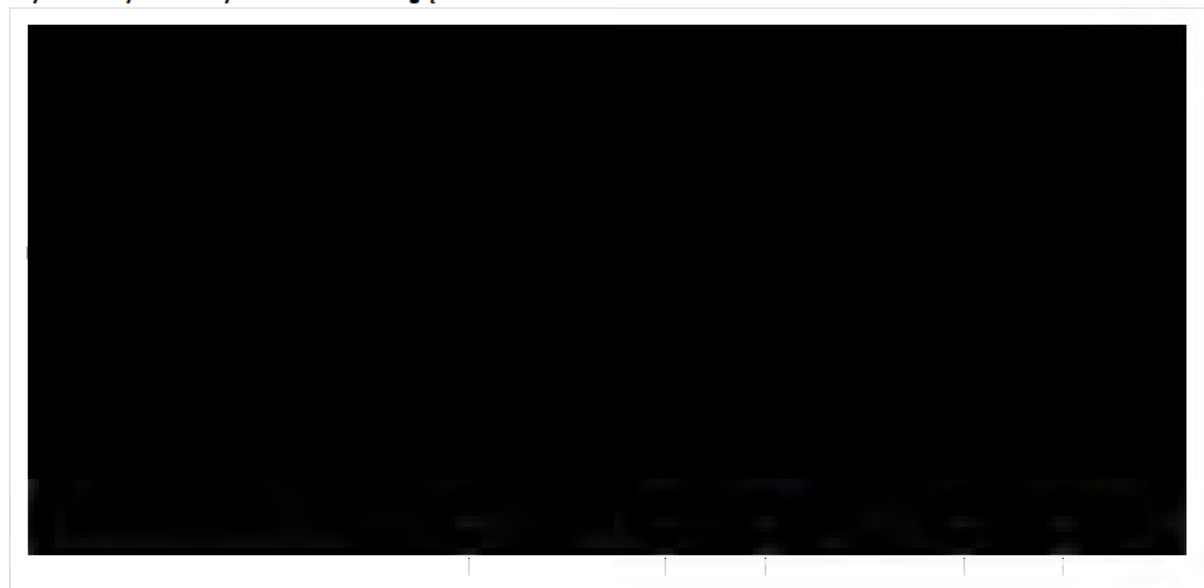
Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 [PLN]
	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI		
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
Długość leczenia I linii CALGB-SWOG	████████	████████	████████	████████
Długość leczenia I linii FIRE-3 min	████████	████████	████████	████████
Długość leczenia I linii CALGB-SWOG max	████████	████████	████████	████████

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 [PLN]
	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI		
Długość leczenia II linii: różnica pomiędzy ramionami				
Długość leczenia III linii: Karapetis 2008				
III linia ramię interwencji: 50% pacjentów PAN lub CET				
Brak dyskontowania kosztów				

Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS



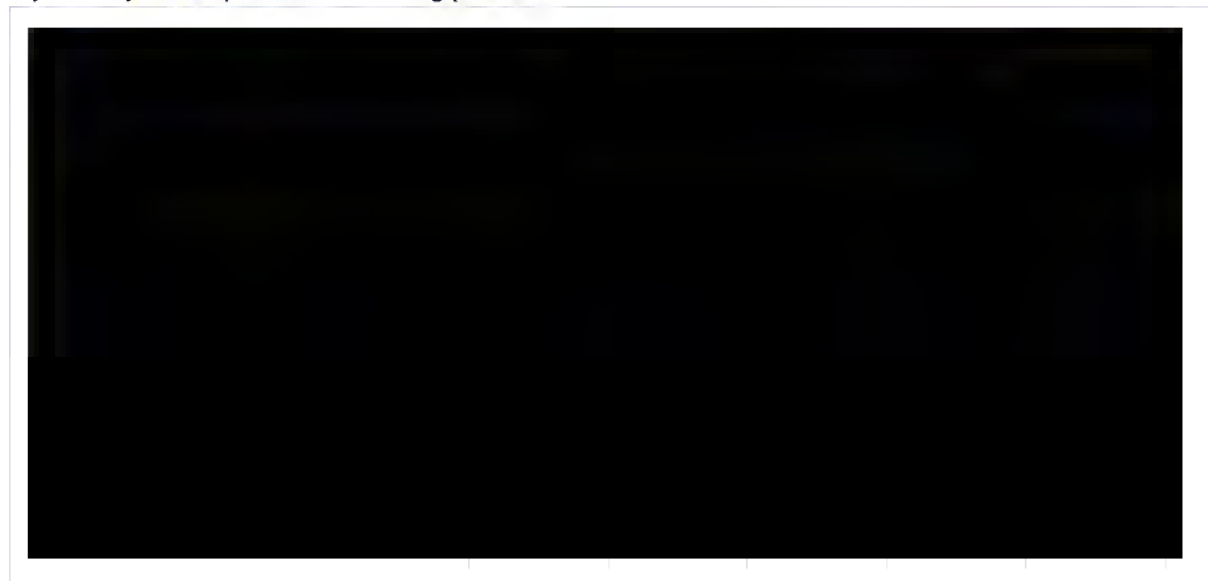
1.6.1.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej, dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 [PLN]
	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI		
Analiza podstawowa		194 729		1861 PLN (op. 100 mg/4ml) 7444 PLN (op. 400 mg/4ml)
Długość leczenia I linii CALGB-SWOG		225 576		1896 PLN (op. 100 mg/4ml) 7584 PLN (op. 400 mg/4ml)
Długość leczenia I linii FIRE-3 min		178 390		1837 PLN (op. 100 mg/4ml) 7348 PLN (op. 400 mg/4ml)
Długość leczenia I linii CALGB-SWOG max		277 928		1936 PLN (op. 100 mg/4ml) 7744 PLN (op. 400 mg/4ml)
Długość leczenia II linii: różnica pomiędzy ramionami		196 535		1911 PLN (op. 100 mg/4ml) 7644 PLN (op. 400 mg/4ml)
Długość leczenia III linii: Karapetis 2008		195 074		1785 PLN (op. 100 mg/4ml) 7140 PLN (op. 400 mg/4ml)
III linia ramię interwencji: 50% pacjentów PAN lub CET		194 729		1987 PLN (op. 100 mg/4ml) 7948 PLN (op. 400 mg/4ml)
Brak dyskontowania kosztów		194 807		1856 PLN (op. 100 mg/4ml) 7424 PLN (op. 400 mg/4ml)

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS



1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR.

Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy użyteczności kosztów. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty – 3,5%. Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 1.3.

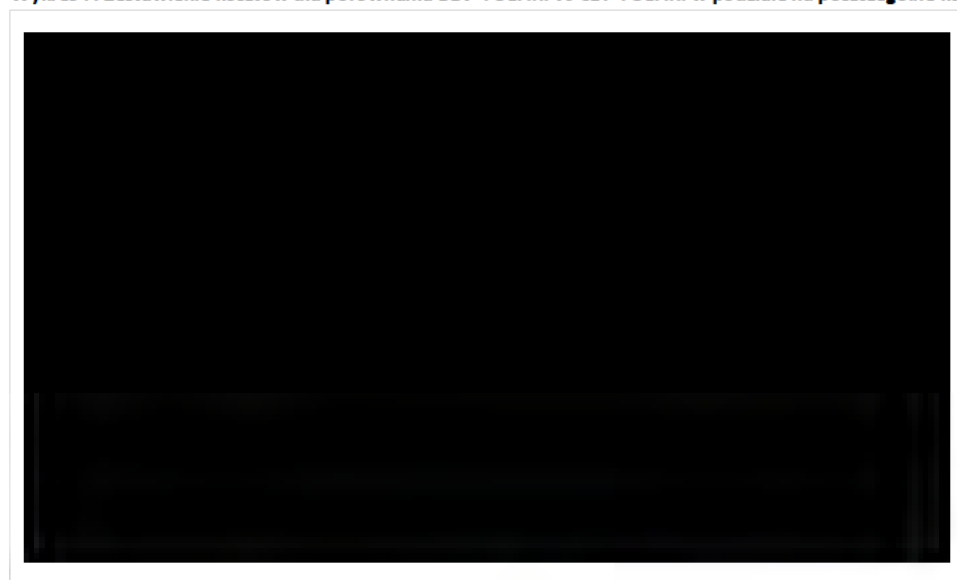
Tabela 43. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI

Parametr	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	QALY: brak progresji	0,782
	QALY: progresja choroby	1,148
	QALY: zgon	0,000
	QALY całkowite	2,295
Zyskane lata życia [LYG]	LYG: brak progresji	0,978
	LYG: progresja choroby	1,516
	LYG: zgon	0,000
	LYG całkowite	3,347

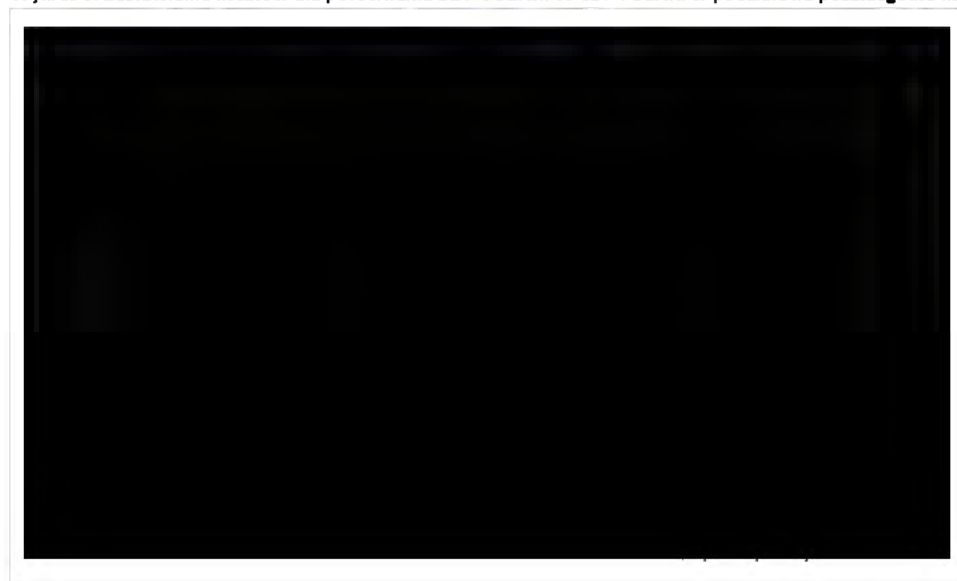
Tabela 44. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w podziale na poszczególne kategorie

Parametr	BEV+FOLFOXIRI		FOLFOXIRI	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Koszty bewacyzumabu	■	■	■	■
Koszty pozostałych substancji czynnych	■	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty pozostałe (BSC, opieka paliatywna)	■	■	■	■
Koszt całkowity	■	■	■	■

Wykres 7. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant z RSS



Wykres 8. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant bez RSS



1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy użyteczności kosztów, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Efekty zdrowotne zostały wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 30-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.8.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI – z uwzględnieniem RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	2,2947	1,6913
Efekt inkrementalny [QALY]	0,6034	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		
Progowa cena zbytu netto leku Avastin® [PLN]		

W dożywnym horyzoncie czasowym terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z leczeniem wyłącznie FOLFOXIRI wynosi 0,60 QALY).

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab, podawany wraz ze schematem FOLFOXIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu schematu FOLFOXIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFOXIRI, wynosi 94 617,98 PLN z perspektywy NFZ.

1.8.1.2. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 46. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI – bez uwzględnienia RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ bez RSS	
	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	2,2947	1,6913
Efekt inkrementalny [QALY]	0,6034	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	157 306,67	
Progowa cena zbytu netto leku Avastin® [PLN]	943,82 PLN za opakowanie 0,1 g/4ml 3 775,28 PLN za opakowanie 0,4 g/16ml	

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z leczeniem wyłącznie FOLFOXIRI wynosi 0,60 QALY).

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFOXIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFOXIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu schematu FOLFOXIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFOXIRI, wynosi 157 306,67 PLN z perspektywy NFZ.

1.8.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Avastin®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości proggu opłacalności (130 002 PLN/QALY).

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Tabela 47. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		podstawowej	wrażliwości	
1.	Masa ciała [kg]	73,83	60,9	minimalna i maksymalna masa ciała na podstawie odpowiednio publikacji Lee 2012 [26] oraz Tappenden 2012 [55]
2			75	
3.	PFS i OS	oszacowane za pomocą rozkładu log-logistycznego	oszacowane za pomocą rozkładu log-normalnego [8]	drugie w kolejności najlepsze dopasowanie danych z badania Cremolini 2016
4-6.	Użyteczność w „stanie wyjściowym”	0,80	0,81	
			0,86	
			0,72	alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji Hoyle 2013 [23], Farkkila 2013 [14], Blank 2010 [4]
	Użyteczność w stanie „progresja choroby”	0,60	0,79	
			0,758	
			0,5	
7.	Dyskontowanie	Koszty	5,0%	0,0%
		Efekty	3,5%	0,0%
8.	Horyzont czasowy analizy	30 lat	5 lat	Testowano krótszy horyzont czasowy analizy zgodnie z Wytocznymi HTA [1].
9.	Odsetek pacjentów leczonych aktywnie w II linii: terapia BEV+FOLFOX-4, ramię komparatora	100%	50%	-

1.8.2.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]			Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Prognowana cena zbytu netto za opakowanie:	
		BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI				0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
0.	Analiza podstawowa	■	■	■	2,29	1,69	■	0,60	■	■	■
1.	Minimalna masa ciała	■	■	■	2,29	1,69	■	0,60	■	■	■

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Prognowana cena zbytu netto za opakowanie:	
		BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI				0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
2.	Maksymalna masa ciała	█	█	2,29	1,69	█	0,60	█	█	█
3.	OS I PFS: drugie najlepsze dopasowanie	█	█	2,21	1,63	█	0,59	█	█	█
4.	Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [23])	█	█	2,67	1,99	█	0,68	█	█	█
5.	Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [14])	█	█	2,68	1,99	█	0,69	█	█	█
6.	Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [4])	█	█	1,99	1,46	█	0,53	█	█	█
7.	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	2,60	1,83	█	0,77	█	█	█
8.	Horyzont czasowy 5 lat	█	█	1,84	1,51	█	0,32	█	█	█
9.	BEV+FOLFOX-4, ramię komparatora 50% pacjentów	█	█	2,29	1,69	█	0,60	█	█	█

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS



Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

1.8.2.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

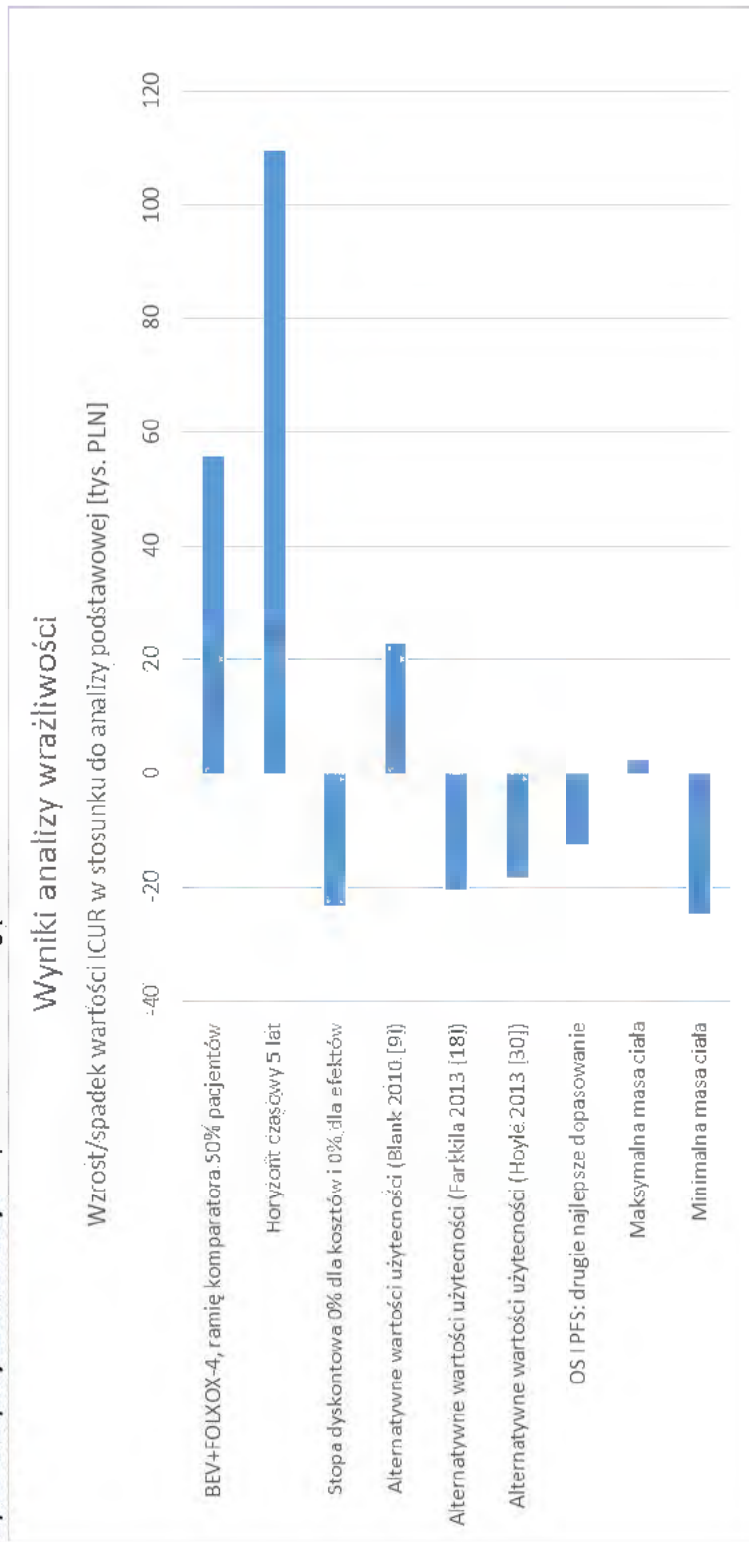
Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI	BEV+FOLFOXIRI	FOLFOXIRI				0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
0.	Analiza podstawowa	█	█	2,29	1,69	█	0,60	157 306,67	943,82	3 775,28
1.	Minimalna masa ciała	█	█	2,29	1,69	█	0,60	132 515,30	1 153,65	4 614,58
2.	Maksymalna masa ciała	█	█	2,29	1,69	█	0,60	159 545,34	928,44	3 713,78
3.	OS i PFS: drugie najlepsze dopasowanie	█	█	2,21	1,63	█	0,59	144 655,02	1 042,68	4 170,73
4.	Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [23])	█	█	2,67	1,99	█	0,68	138 838,89	1 093,40	4 373,58
5.	Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [14])	█	█	2,68	1,99	█	0,69	136 833,53	1 112,07	4 448,27
6.	Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [4])	█	█	1,99	1,46	█	0,53	180 070,14	801,67	3 206,68
7.	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	2,60	1,83	█	0,77	134 040,92	1 138,01	4 552,05
8.	Horyzont czasowy 5 lat	█	█	1,84	1,51	█	0,32	266 847,67	499,40	1 997,59
9.	BEV+FOLFOX-4, ramię komparatora 50% pacjentów	█	█	2,29	1,69	█	0,60	212 891,76	670,65	2 682,60

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS



1.9. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie zakończono dnia 5.07.2017 r.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „*Economic evaluation*”, „*Technology Assessments*” oraz „*Cochrane Reviews*” natomiast w bazie CRD: „*NHSEED*” i „*HTA*”. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową bewacyzumabu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzynaście analiz ekonomicznych, oceniających skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: *Lee 2012* [26], *Dranitsaris 2012* [10], *Dranitsaris 2010* [11], *Wong 2009* [63], *Tappenden 2007* [56], analiza *Tappenden 2007 HTA* [55], *Ewara 2014* [12], *Parikh 2017* [38], *Zhou 2016* [81], *Wen 2015* [61], *Goldstein 2015* [18], *Shankaran 2014* [47] i *Ruiz-Millo 2014* [45].

Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 2.1.2.

1.10. Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z częścią analizy, w której oceniano opłacalność stosowania schematu BEV+FOLFOXIRI w populacji pacjentów z obecną mutacją BRAF, nie otrzymujących wcześniej uzupełniającego leczenia z udziałem oksaliplatyny.

W ramach analizy klinicznej [28] w wyniku systematycznego wyszukiwania badań nie odnaleziono żadnego badania RCT, ani badania niższej wiarygodności gdzie skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI było porównywane z samą chemioterapią w I linii leczenia populacji pacjentów z mCRC i mutacją BRAF. Jedynie odnalezione badania RCT III fazy – TRIBE (wysokiej wiarygodności) i II fazy OLIVIA (umiarkowanej wiarygodności) obejmowały całą populację (w tym pacjentów z mutacją BRAF) i dotyczyły porównań BEV+FOLFOXIRI vs BEV+FOLFIRI (TRIBE) oraz BEV+FOLFOXIRI vs BEV+mFOLFOX6 (OLIVIA). Z uwagi na brak adekwatnego komparatora w analizie klinicznej przedstawiono wyniki jedynie dla ramienia BEV+FOLFOXIRI (i dodatkowo włączono dwa prospektywne badania jednoramienne).

W analizie ekonomicznej, w celu przeprowadzenia porównania z innymi opcjami stosowanymi w bieżącej praktyce klinicznej w Polsce, konieczne było zatem oparcie się na innych źródłach danych. Wykorzystano publikację Cremolini 2016 [8], w której dokonano bezpośredniego porównania schematów BEV+FOLFOXIRI oraz FOLFOXIRI, między innymi w postaci krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression free survival).

Dane z badania Cremolini 2016 [8] zostały zaczerpnięte z dwóch niezależnych prób klinicznych:

- Falcone 2007 [13] – dla ramienia FOLFOXIRI,
- TRIBE [19] – dla ramienia BEV+FOLFOXIRI.

Uzyskane wyniki dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI nie pochodziły zatem z jednego randomizowanego badania klinicznego (ani nie zostały uzyskane w oparciu o przeprowadzone porównanie pośrednie poprzez wspólny(e) komparator(y)). Bezpośrednie zestawienie dwóch krzywych przeżycia (dla interwencji i komparatora) pochodzących z różnych źródeł wiąże się z niską wiarygodnością, która może być związana między innymi z różnicami w charakterystyce populacji włączonych do każdego z wykorzystanych badań, odmiennym czasem obserwacji, innymi kryteriami zakończenia leczenia, oceny skuteczności itd.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, autorzy publikacji Cremolini 2016 [8] przeprowadzili *propensity score-adjusted analysis*, tj. analizę z uwzględnieniem efektu predyspozycji, stosowaną w przypadku, kiedy porównywane są dwie potencjalnie niejednorodne grupy. Technika ta pozwala dobrać (lub dostosować) grupę kontrolną tak, aby była ona jak najbardziej podobna do grupy eksperymentalnej. Celem jest zatem naśladowanie działania mechanizmu losowego stosowanego w badaniach randomizowanych, zapewniających kontrolę nad procesem selekcji jednostek do grupy eksperymentalnej i kontrolnej [58]. *Propensity score-adjusted analysis* nie może zastąpić prawidłowego badania z randomizacją, jednakże metoda ta jest uważana za najskuteczniejszą strategię mającą na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa zaburzenia wiarygodności rezultatów, spowodowanego istnieniem różnic w charakterystyce rozpatrywanych kohort pacjentów w badaniach nierandomizowanych [8].

Zgodnie z wynikami badania Cremolini 2016 [8] istotne statystycznie różnice dla parametru hazard względny BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI dla punktów końcowych OS i PFS uzyskano zarówno po przeprowadzeniu *propensity score-adjusted analysis* oraz w modelu regresji z wieloma zmiennymi, dlatego w bieżącej analizie wykorzystano krzywe przeżycia zaprezentowane w opisywanej publikacji.

Należy pamiętać, że w związku z charakterystyką badań Falcone 2007 [13] i TRIBE [19] porównanie BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI przeprowadzone w ramach publikacji Cremolini 2016 [8] dotyczy wyników dla całej populacji pacjentów z mCRC, bez bezpośredniego odniesienia do grupy z mutacją BRAF. Ograniczenie to jest zbieżne z ograniczeniami przeprowadzonej wcześniej analizy klinicznej [28], w której jednak wykazano, że

istnieją dowody naukowe pozwalające stwierdzić, iż nie ma statystycznie istotnych różnic dla wyników uzyskanych dla punktów końcowych OS i PFS pomiędzy populacjami BRAF *wild type* i BRAF+ w ramach grupy leczonej BEV+FOLFOXIRI (Masi 2010 [30]).

Przeprowadzenie w ramach analizy ekonomicznej porównań z pozostałymi schematami chemioterapii stosowanymi w warunkach polskich (FOLFIRI, FOLFOX-4 oraz inne schematy chemioterapii) nie było możliwe zakładając, że analizy HTA powinno przeprowadzać się w oparciu o wiarygodne dowody naukowe. Zatem wybór komparatora jest zasadny, lecz nieuwzględnienie innych schematów chemioterapii, które są technologiami alternatywnymi dla BEV+FOLFOXIRI stanowi także ograniczenie bieżącej analizy.

1.11. Dyskusja i wnioski

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla dwóch porównań:

- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (BEV+FOLFIRI) vs cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (CET+FOLFIRI) w populacji pacjentów bez mutacji w genach RAS, którzy wcześniej otrzymali terapię uzupełniającą z udziałem oksaliplatyny. Ze względu za zapisy obowiązującego oraz projektowanego programu lekowego [37, 40] dla komparatora, populacja ta została zawężona do grupy RAS *wild type* (bez mutacji w genach KRAS i NRAS).
- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOXIRI (BEV+FOLFOXIRI) vs chemioterapia FOLFOXIRI (FOLFOXIRI) w populacji pacjentów z aktywną mutacją w genie BRAF, którzy wcześniej nie otrzymali terapii uzupełniającej z udziałem oksaliplatyny.

W ramach analizy klinicznej [28] w populacji pacjentów mCRC bez mutacji w genach RAS zidentyfikowano dwa badania RCT bezpośrednio porównujące terapie BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI: FIRE-3 [19] oraz CALGB-SWOG [60], a następnie przeprowadzono metaanalizę raportowanych wyników powyższych prób klinicznych dla punktów końcowych hazard względny (HR; BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI) przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Ponieważ w obu ramionach badania CALGB-SWOG [60] dopuszczono stosowanie chemioterapii FOLFOXIRI oraz FOLFOX, w metaanalizie do obliczeń wykorzystano wyniki badania CALGB-SWOG ograniczone jedynie do grupy pacjentów otrzymujących FOLFIRI (w skojarzeniu z bewacyzumabem bądź cetuksymabem) [27].

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań FIRE-3 [54] oraz CALGB-SWOG [27] wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy schematami BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI dla punktów końcowych HR przeżycia całkowitego oraz HR przeżycia bez progresji choroby (dla grupy RAS *wild type*: HR OS BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI = 1,17 (0,76; 1,82); HR PFS BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI = 1,00 (0,83; 1,21)). W związku z powyższym, zgodnie z Wytycznymi HTA przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów („W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów” [1] – spełniony warunek drugi).

Biorąc pod uwagę istnienie dwóch prób klinicznych, których rezultaty odnoszące się do przeżycia całkowitego są rozbieżne, przeprowadzenie metaanalizy ich wyników jest konieczne, aby uzyskać wiarygodne rezultaty w analizie ekonomicznej. Jak bowiem wynika z przeprowadzonej walidacji konwergencji, w odnalezionych analizach ekonomicznych, opartych wyłącznie na jednej z dwóch uwzględnionych w obecnej analizie prób klinicznych (FIRE-3 albo CALGB-SWOG) otrzymano znacząco odmienne wyniki:

Tabela 50. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych opierających się na badaniach FIRE-3 oraz CALGB-SWOG¹

Publikacja	Źródło danych klinicznych	Koszty całkowite [USD]		Efekty całkowite [QALY]	
		BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI	BEV+FOLFIRI	CET+FOLFIRI
Wen 2015 [61]	FIRE-3	104,682.44	136,867.44	1,41	1.82
Zhou 2016 [81]	CALGB-SWOG	138,933.51	152,319.29	2.08	1.89

¹ – przedstawiono wyniki dla ramion *RAS-Cmab* i *RAS-Bmab* z analizy Wen 2015 oraz *RAS-WT FOLFIRI-Cetux* i *RAS-WT FOLFIRI-Bev* z analizy Zhou 2016; w analizie Wen 2015 efekty zdrowotne raportowano w formie miesięcy życia skorygowanych o jakość; w tabeli przedstawiono wartości przeliczone na QALY.

Wyniki analizy ekonomicznej Wen 2015 [61] wskazują, że, dla grupy z potwierdzonym brakiem mutacji RAS, terapia CET+FOLFIRI jest interwencją droższą, ale bardziej skuteczną niż BEV+FOLFIRI. Z kolei zgodnie z rezultatami analizy ekonomicznej Zhou 2016 [81] BEV+FOLFIRI jest terapią dominującą (to znaczy nie tylko mniej kosztowną, lecz także bardziej efektywną) w stosunku do CET+FOLFIRI. Synteza wyników prób klinicznych FIRE-3 [19] oraz CALGB-SWOG [60] przeprowadzona w bieżącym raporcie HTA umożliwiła wiarygodne porównanie interwencji i komparatora w analizie ekonomicznej

Dodatkowo odnaleziono kolejną analizę ekonomiczną porównującą schematy BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. W publikacji Ewara 2014 [12] skojarzenie z udziałem bewacyzumabu jest terapią dominującą w stosunku do skojarzenia z udziałem cetuksymabu. Jednak znaczące ograniczenie wiarygodności tak uzyskanych wyników jest związane z faktem, iż w analizie Ewara 2014 [12] dane o skuteczności rozpatrywanych interwencji zostały przyjęte niezależnie, w oparciu o niekompatybilne źródła: dla BEV+FOLFIRI z rejestru *Ontario New Drug Funding Program*, dla CET+FOLFIRI z randomizowanego badania klinicznego (van Custem 2011).

Dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI przeprowadzono analizę użyteczności kosztów opierając się na wynikach nierandomizowanego badania Cremolini 2016 [8]. Stanowi to pewnego rodzaju ograniczenie tej analizy (patrz rozdział 1.10), jednakże zastosowanie techniki *propensity score-adjusted analysis* przez autorów publikacji Cremolini 2016 [8] pozwala stwierdzić, że potencjalny niekorzystny wpływ różnic w charakterystyce rozpatrywanych kohort pacjentów (na ramieniu interwencji i komparatora) został zredukowany do minimum. *Propensity score-adjusted analysis* jest wykorzystywana także w innych analizach ekonomicznych, w tym w tych, które oceniają opłacalność leczenia mCRC (Shankaran 2014 [47]).

Wśród odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających bewacyzumab w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego nie zidentyfikowano publikacji, w których interwencją byłby schemat BEV+FOLFOXIRI, w związku z czym porównanie wyników bieżącej analizy z innymi opracowaniami nie było możliwe.

Zgodnie z danymi National Cancer Institute pięcioletnie przeżycie w przerzutowym (*distant*) raku okrężnicy i odbytnicy wynosi 13,9% [35]. Wyniki modelu uzyskane w oparciu o parametryczną krzywą przeżycia log-logistyczną dla 60 miesięcy wskazują przeżycie całkowite na poziomie 20,9% dla ramienia interwencji oraz 10,8% dla ramienia komparatora. Biorąc pod uwagę, że dane National Cancer Institute przedstawiają wartość uśrednioną dla wszystkich pacjentów z mCRC, rezultaty modelowania należy uznać za zgodne z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (uśredniona wartość dla obu ramion modelu dla 60 miesięcy wynosi 15,9%).

Odniesienie do prognozy opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [59] podstawą szacowania prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym

przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014 [36] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **43 334 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 42\,334$ PLN, tj. **130 002 PLN/QALY**.

Przyjmując powyższy próg opłacalności (130 002 PLN) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynikająca z zastosowania bewacyzumabu wraz ze schematem FOLFOXIRI w ramach programu lekowego w porównaniu do schematu FOLFOXIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej. Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) znajduje się [redacted] progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wnioski końcowe

Dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w populacji pacjentów bez mutacji w genach RAS, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną, terapia skojarzona z udziałem bewacyzumabu jest tańszą interwencją z perspektywy płatnika publicznego, w stosunku do technologii opcjonalnej.

Dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI w populacji pacjentów, z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną, wartość współczynnika ICUR w wariancie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka [redacted]), nie przekracza prógu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia BEV+FOLFOXIRI jest technologią efektywną kosztowo.

Zaawansowany rak jelita grubego stanowi istotny ciężar w systemach opieki zdrowotnej na całym świecie. Obecnie przerzutowego raka jelita grubego postrzega się jako chorobę przewlekłą, a za sprawą włączenia do terapii leków ukierunkowanych molekularnie (m.in. bewacyzumab), uzyskuje się możliwość istotnego wydłużenia czasu przeżycia, u pacjentów je stosujących.

Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego mają dostęp do aktywnego leczenia bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia jedynie w przypadku potwierdzenia u nich obecności aktywującej mutacji genu KRAS i NRAS. Wprowadzenie wnioskowanych zmian w programie lekowym umożliwi kolejnym grupom pacjentów dostęp do terapii, która, zgodnie z wynikami raportu, w populacji wild-type RAS jest równie skuteczna i tańsza w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia skojarzonego cetuksymab+FOLFIRI, a w populacji z obecną mutacją w genie BRAF w sposób istotny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i bez progresji choroby) oraz jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia FOLFOXIRI.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 4.07.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	bevacizumab	14 062
2.	Avastin	14 184
3.	Genentech brand of bevacizumab	1
4.	((#1) OR #2) OR #3	14 184
5.	„colorectal neoplasms”[Mesh]	171 912
6.	colon neoplasms	111 166
7.	colorectal neoplasm	184 707
8.	colonic neoplasm	79 357
9.	neoplasm of the large intestine	184 432
10.	colorectal tumor	190 866
11.	colon tumor	105 216
12.	colonic tumors	117 267
13.	colorectal carcinoma	186 982
14.	colon carcinomas	38 651
15.	colonic carcinomas	49 988
16.	colorectal cancer	202 187
17.	colon cancer	121 180
18.	colonic cancer	83 030
19.	((((((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18	245 655
20.	(#4) AND #19	3 045
21.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR “cost effectiveness” OR “cost utility” OR “cost minimization” OR “cost consequences” OR “cost benefit” OR “cost analysis” OR “costs analysis” OR “decision tree” OR “Markov model” OR microsimulation OR “Monte Carlo simulation” OR “discrete event simulation”	839 814
22.	(#20) AND #21	122
23.	(#20) AND #21 Filters: Humans	101

Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 5.07.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	bevacizumab	3 034
2.	Avastin	222
3.	Genentech brand of bevacizumab	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	((#1) OR #2) OR #3	3 044
5.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "microsimulation" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	51 366
6.	(#4) AND #5	175
7.	#6 AND "Economic Evaluations" AND "Technology Assessments"	56

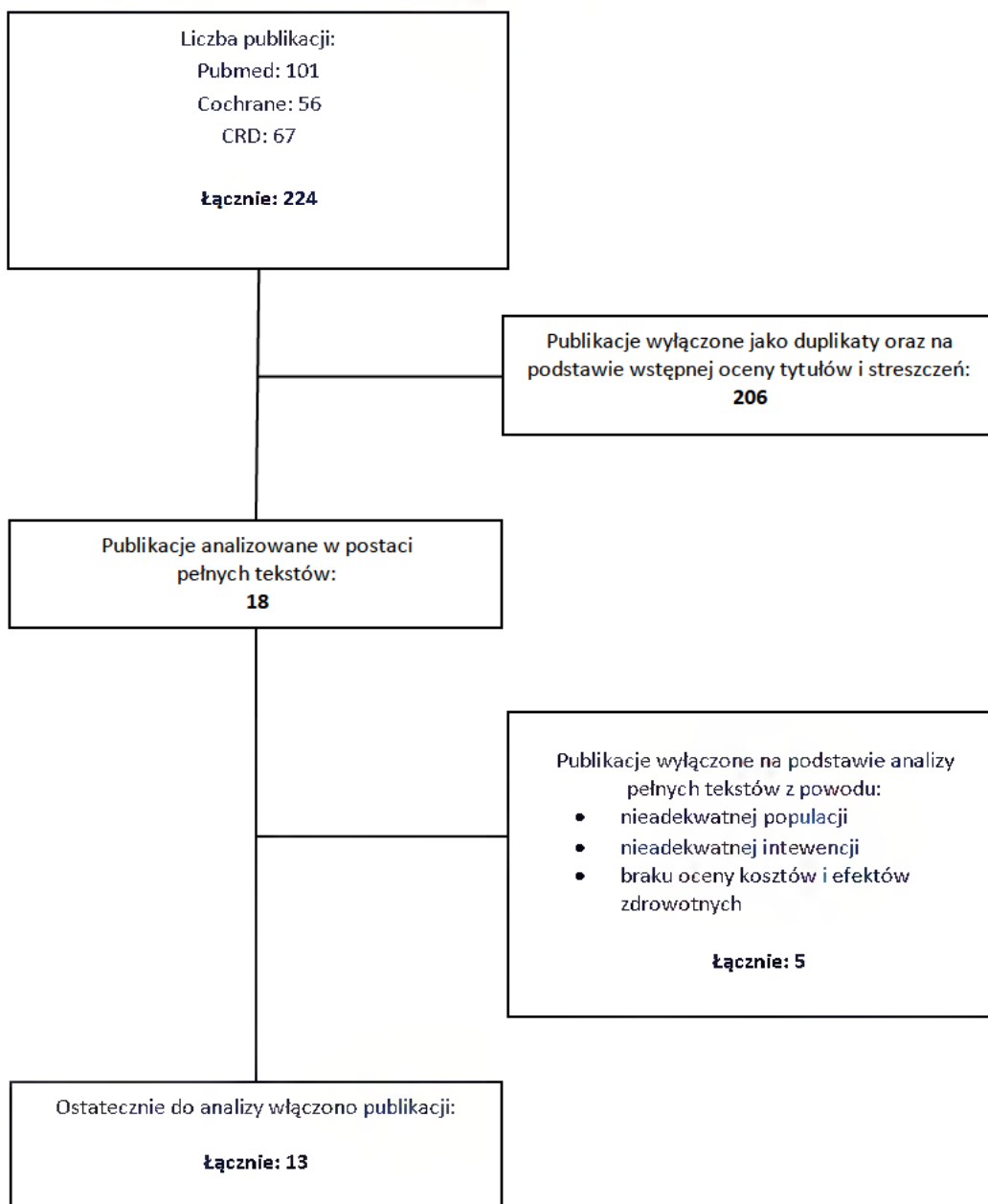
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania: 4.07.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	bevacizumab	272
2.	Avastin	48
3.	Genentech brand of bevacizumab	0
4.	((#1) OR #2) OR #3	275
5.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR cost effectiveness OR cost utility OR cost minimization OR cost consequences OR cost benefit OR cost analysis OR costs analysis OR decision tree OR Markov model OR microsimulation OR Monte Carlo simulation OR discrete event simulation	23 660
6.	(#4) AND #5	76
7.	#6 IN NHSEED, HTA	67

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 54. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Lee 2012 [26]
Interwencje	1. BEV+FOLFIRI 2. FOLFIRI
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy (8 lat)
Dyskontowanie	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Korea Południowa
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>LYG: BEV+FOLFIRI: 2,398 FOLFIRI: 1,221 różnica: 1,177</p> <p>Koszty całkowite: BEV+FOLFIRI: 56 537,20 KRW FOLFIRI: 15 460,77 KRW różnica: 41 076,43 KRW (\$ 36 469)</p> <p>ICER: 34 884,55 KRW (\$ 30 971)</p>
Publikacja	Dranitsaris 2012 [10]
Interwencje	1. BEV+FOLFOX 2. FOLFOX 3. FOLFIRI – II rzut leczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj	Hiszpania
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>Koszt całkowity na cykl FOLFOX: 825 € FOLFIRI: 665 €</p> <p>Dla korzyści 1,4 miesiąca przeżycia efektywnie kosztowa (z punktu widzenia płatnika publicznego) cena bewacyzumabu została oszacowana na 342 € za dawkę.</p>
Publikacja	Dranitsaris 2010 [11]
Interwencje	1. BEV+FOLFOX 2. FOLFOX 3. FOLFIRI – II rzut leczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj	Kanada
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>Koszt całkowity na cykl FOLFOX: 2 121 \$CAD FOLFIRI: 684 \$CAD</p> <p>Dla korzyści 1,4 miesiąca przeżycia efektywnie kosztowa (z punktu widzenia płatnika publicznego) cena bewacyzumabu została oszacowana na 830 \$CAD za dawkę.</p>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Wong 2009 [63]
Interwencje	Autorzy oceniali 9 strategii leczenia, natomiast w publikacji zostały zaprezentowane jedynie 4 strategie: A: 5-FU/LV w I rzucie, następnie leczenie wspomagające C: FOLFIRI w I rzucie, FOLFOX w II rzucie, następnie leczenie wspomagające G: FOLFIRI+B w I rzucie, FOLFOX w II rzucie, cetuksymab w III rzucie, następnie leczenie wspomagające I: FOLFOX+BEV w I rzucie, irynotekan w II rzucie, cetuksymab i irynotekan w III rzucie, następnie leczenie wspomagające
Populacja	Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Stany Zjednoczone
Perspektywa	Płatnika publicznego (<i>third-party payer</i>)
Wyniki i wnioski	Oczekiwanie miesiące życia A: 47,4 C: 83,6 G: 105,2 I: 113,7 Koszty całkowite: A: \$ 23 164 C: \$ 94 563 G: \$ 165 360 I: \$ 205 384 C versus A Koszt inkrementalny: \$ 57 689 Efekt inkrementalny (tygodnie): 36,28 ICER [\$/tygodnie]: \$ 1 968 ICER [\$/lata]: \$102 347 G versus C Koszt inkrementalny: \$ 67 313 Efekt inkrementalny (tygodnie): 21,54 ICER [\$/tygodnie]: \$ 3 286 ICER [\$/lata]: \$ 170 896 I versus G Koszt inkrementalny: \$ 44 388 Efekt inkrementalny (tygodnie): 8,56 ICER [\$/tygodnie]: \$ 4 675 ICER [\$/lata]: \$243 096
Publikacja	Tappenden 2007 [56]
Interwencje	1. BEV+IFL (irynotekan+FU/LV) 2. IFL (irynotekan+FU/LV) 3. BEV+5-FU/LV 4. 5-FU/LV
Populacja	Pacjenci z nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów (CUA), Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj	Anglia i Walia
Perspektywa	Płatnika publicznego (NHS)
Wyniki i wnioski	<i>Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 (Ramsey 2000 [41]); użyteczność w stanie „po progresji” – 0,60 (Petrou 1997 [39])</i> BEV+IFL versus IFL LYG: BEV+IFL: 1,98; IFL: 1,57; różnica: 0,41 QALY:

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

BEV+IFL: 1,44; IFL: 1,13; różnica: 0,31

Koszty całkowite:
BEV+IFL: 43 140 £
IFL: 23 779 £

ICER: **46 853 £**
ICUR: **62 857 £**

BEV+5-FU/LV versus 5-FU/LV

LYG:
BEV+5-FU/LV: 1,59; 5-FU/LV: 1,41; różnica: 0,19
QALY:
BEV+5-FU/LV: 1,19; 5-FU/LV: 1,01; różnica: 0,18

Koszty całkowite:
BEV+5-FU/LV: 37 074 £
5-FU/LV: 21 459 £

ICER: **84 396 £**
ICUR: **88 436 £**

Publikacja	Tappenden 2007 HTA [55]	
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. BEV+5-FU/FA 2. 5-FU/FA 3. BEV+IFL (irynotekan+5-FU/FA) 4. IFL (irynotekan+5-FU/FA) 	
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)	
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)	
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy	
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
Kraj	Anglia i Walia	
Perspektywa	Płatnika publicznego (NHS)	
Wyniki i wnioski	<p><i>Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 {Smith 1993 [51]}; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,50 {Brown 1994 [5]}</i></p> <p>BEV+5-FU/FA versus 5-FU/FA LYG: BEV+5-FU/FA: 1,92; 5-FU/FA: 1,57; różnica: 0,35 QALY: BEV+5-FU/FA: 1,26; 5-FU/FA: 0,95; różnica: 0,31</p> <p>Koszty całkowite: BEV+5-FU/FA: 51 465 £ 5-FU/FA: 33 409 £</p> <p>ICER: 50 961 £ ICUR: 59 894 £</p> <p>BEV+IFL versus IFL LYG: BEV+IFL: 1,938; IFL: 1,666; różnica: 0,272 QALY: BEV+IFL: 1,259; IFL: 1,039; różnica: 0,22</p> <p>Koszty całkowite: BEV+IFL: 57 530 £ IFL: 36 995 £</p> <p>ICER: 75 506 £ ICUR: 93 128 £</p>	<p><i>Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,95; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,58 {Petrou 1997 [39]}</i></p> <p>BEV+5-FU/FA versus 5-FU/FA ICUR: 50 321 £</p> <p>BEV+IFL versus IFL ICUR: 78 383 £</p>
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. Model I: <ul style="list-style-type: none"> • dla interwencji I rzut: BEV+IFL 	

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

- II rzut: O+5-FU/FA
- III rzut: MC+5-FU
- dla komparatora
- I rzut: IFL
- II rzut: O+5-FU/FA
- III rzut: MC+5-FU
- 2. **Model II:**
- dla interwencji
- I rzut: BEV+5-FU/FA
- II rzut: O+5-FU/FA
- III rzut: MC+5-FU
- dla komparatora
- I rzut: 5-FU/FA
- II rzut: O+5-FU/FA
- III rzut: MC+5-FU

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Krótki horyzont czasowy – 96 tygodni
Dyskontowanie	Nie uwzględnione w modelach
Kraj	Wielka Brytania
Perspektywa	Płatnika publicznego (NHS) <i>Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 (Ramsey 2000 [41]); użyteczność w stanie „po progresji” – 0,60</i>
Wyniki i wnioski	<p>Model I BEV+IFL versus IFL LYG: BEV+IFL: 1,98; IFL: 1,57; różnica: 0,41 QALY: BEV+IFL: 1,44; IFL: 1,13; różnica: 0,31</p> <p>Koszty całkowite: BEV+IFL: 43 006,57£ IFL: 23 645,84 £;</p> <p>ICER: 46 853,48 £ ICUR: 62 857,10 £</p> <p>Model II BEV+5-FU/FA versus 5-FU/FA LYG: BEV+5-FU/LV: 1,59; 5-FU/LV: 1,41; różnica: 0,19 QALY: BEV+5-FU/LV: 1,19; 5-FU/LV: 1,01; różnica: 0,18</p> <p>Koszty całkowite: BEV+5-FU/FA: 37 113,45 £ 5-FU/FA: 21 459,35 £</p> <p>ICER: 84 607,43 £ ICUR: 88 657,67 £</p>
Publikacja	Ewara 2014 [12]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. BEV+FOLFIRI 2. CET+FOLFIRI 3. PAN+FOLFIRI
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją w genie KRAS (KRAS wild-type)
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Kanada
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>QALY: BEV+FOLFIRI: 1,749; PAN+FOLFIRI: 1,716; CET+FOLFIRI: 1,741.</p> <p>Koszty całkowite: BEV+FOLFIRI: \$ 150 572; PAN+FOLFIRI: \$ 173 931; CET+FOLFIRI: \$ 153 731.</p> <p>BEV+FOLFIRI versus PAN+FOLFIRI Koszt inkrementalny: \$ 23 359 BEV+FOLFIRI jest terapią dominującą.</p> <p>BEV+FOLFIRI versus CET+FOLFIRI Koszt inkrementalny: \$ 3 159</p>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

BEV+FOLFIRI jest terapią dominującą.

Publikacja	Parikh 2017 [38]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. Oksaliplatyna/irynotekan w I linii, oksaliplatyna/irynotekan+BEV w II linii (OI-OIB) 2. Oksaliplatyna/irynotekan+BEV w I linii, oksaliplatyna/irynotekan+BEV w II linii (OIB-OIB) 3. OI-OIB, leczenie ukierunkowane biologiczne w III linii (OI-OIB-TB) 4. OIB-OIB, leczenie ukierunkowane biologiczne w III linii (OIB-OIB-TB)
Populacja	Pacjenci w podeszłym wieku z rakiem jelita grubego z przerzutami
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	10 lat
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Stany Zjednoczone
Perspektywa	Płatnika publicznego (Medicare)
	<u>Rozkład Weibulla:</u>
	<p>Koszty całkowite:</p> <p>OI-OIB: \$ 305 868;</p> <p>OIB-OIB: \$ 333 981;</p> <p>OI-OIB-TB: \$ 355 690;</p> <p>OIN-OIB-TB: \$ 402 228.</p> <p>Inkrementalne koszty całkowite:</p> <p>OI-OIB: -</p> <p>OIB-OIB: \$ 28 113;</p> <p>OI-OIB-TB: \$ 21 709;</p> <p>OIN-OIB-TB: \$ 68 247.</p> <p>QALY:</p> <p>OI-OIB: 1,42;</p> <p>OIB-OIB: 1,65;</p> <p>OI-OIB-TB: 1,65;</p> <p>OIN-OIB-TB: 1,82.</p> <p>Inkrementalne QALY:</p> <p>OI-OIB: -</p> <p>OIB-OIB: 0,23;</p> <p>OI-OIB-TB: Dominated;</p> <p>OIN-OIB-TB: 0,17.</p>
Wyniki i wnioski	<p>OIB-OIB versus OI-OIB nie jest efektywna kosztowo..</p> <p>ICER: \$ 119 636/QALY</p> <p>OI-OIB-TB versus OIB-OIB jest zdominowana.</p> <p>OIB-OIB-TB versus OIB-OIB nie jest efektywna kosztowo.</p> <p>ICER: \$ 405 857/QALY</p> <p><u>Rozkład log-normalny (analiza wrażliwości):</u></p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>OI-OIB: \$ 30308 548;</p> <p>OIB-OIB: \$ 336 875;</p> <p>OI-OIB-TB: \$ 361 025;</p> <p>OIN-OIB-TB: \$ 415 102.</p> <p>Inkrementalne koszty całkowite:</p> <p>OI-OIB: -</p> <p>OIB-OIB: \$ 28 327;</p> <p>OI-OIB-TB: \$ 24 150;</p> <p>OIN-OIB-TB: \$ 78 227.</p> <p>QALY:</p> <p>OI-OIB: 1,43;</p> <p>OIB-OIB: 1,67;</p> <p>OI-OIB-TB: 1,68;</p>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

	<p>OIN-OIB-TB:1,88.</p> <p>Inkrementalne QALY: OI-OIB: - OIB-OIB: 0,24; OI-OIB-TB: 0,01; OIN-OIB-TB:0,21.</p> <p>OIB-OIB versus OI-OIB nie jest efektywna kosztowo.. ICER: \$ 119 007/QALY</p> <p>OIB-OIB-TB versus OIB-OIB nie jest efektywna kosztowo.. ICER: \$ 370 444/QALY</p>
Publikacja	Zhou 2016 [81]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. FOLFOX + CET/BEV 2. FOLFIRI +CET/BEV
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją w genie RAS (RAS wild-type)
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Chiny
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>QALY: FOLFOX+CET: 1,94; FOLFOX+BEV: 1,74; FOLFIRI+CET: 1,89; FOLFIRI+BEV: 2,08.</p> <p>Koszty całkowite: FOLFOX+CET: \$ 158 250, 86 FOLFOX+BEV: \$ 140 690, 31 FOLFIRI+CET: \$ 152 319,29 FOLFIRI+BEV: \$ 138 933,51</p> <p>FOLFIRI+BEV jest najbardziej efektywną kosztowo strategią, w porównaniu z pozostałymi. Koszt/QALY: FOLFOX+CET: \$ 81 572,61 FOLFOX+BEV: \$ 80 856,50 FOLFIRI+CET: \$ 80 592,22 FOLFIRI+BEV: \$ 66 794,96 BEV+FOLFIRI jest strategią dominującą.</p>
Publikacja	Wen 2015 [61]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS) – KRAS-CET 2. CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS) – RAS-CET 3. BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS) – KRAS-BEV 4. BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS) – RAS-BEV
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją w genie KRAS lub RAS
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	10 lat
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Chiny
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>Koszty całkowite: CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): \$ 133 723,97 CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): \$ 136 867,44 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): \$ 130 093,27 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): \$ 104 682,44</p> <p>QALM: CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): 19,72</p>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): 21,85
 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): 21,17
 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): 16,88

Koszt/QALM:

CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): \$ 6 963,70
 CET+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): \$ 6 263,86
 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie KRAS): \$ 6 145,84
 BEV+FOLFIRI (pacjenci z mutacją w genie RAS): \$ 6 201,57

KRAS-CET versus RAS-CET

ICER: \$ 1 186,22/QALM

KRAS-CET versus RAS-BEV

ICER: \$ 6 475,86/QALM

KRAS-CET versus KRAS-BEV

ICER: \$ 9 962,0/QALM

Publikacja	Goldstein 2015 [18]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. FOLFOX 2. FOLFOX+BEV 3. FOLFIRI – II linia 4. FOLFIRI+BEV – II linia
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Stany Zjednoczone
Perspektywa	Płatnika publicznego <u>I linia leczenia</u> LY: FOLFOX: 1,78; FOLFOX+BEV: 1,92; różnica: 0,14 QALY: FOLFOX: 1,31; FOLFOX+BEV: 1,41; różnica: 0,10 Koszty całkowite: FOLFOX: \$ 32 561 FOLFOX+BEV: \$ 93 112 różnica: \$ 60 551 ICER: \$ 438 779/LY; \$ 571 240/QALY Bewacyzumab w I linii: \$ 2 649,42 <u>II linia leczenia</u> LY: FOLFIRI: 0,99; FOLFIRI+BEV: 1,15; różnica: 0,16 QALY: FOLFIRI: 0,64; FOLFIRI+BEV: 0,75; różnica: 0,11 Koszty całkowite: FOLFIRI: \$ 7 443 FOLFIRI+BEV: \$ 46 764 różnica: \$ 39 321 ICER: \$ 235 455/LY; \$ 364 083/QALY
Publikacja	Shankaran 2014 [47]
Interwencje	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak chemioterapii 2. Chemioterapia 3. Chemioterapia+BEV

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami
Technika analityczna	Analiza efektywności kosztów (CEA)
Horyzont	Dożywotni horyzont czasowy
Dyskontowanie	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Kraj	Stany Zjednoczone
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	<p>Koszty całkowite (wszyscy pacjenci): Brak chemioterapii: \$ 55 504 Chemioterapia: \$ 111 280 Chemioterapia+BEV: \$ 143 284</p> <p>Koszty całkowite (pacjenci ≥75. roku życia): Brak chemioterapii: \$ 45 890 Chemioterapia: \$ 88 789 Chemioterapia+BEV: \$ 117 218</p> <p>Chemioterapia+BEV versus Chemioterapia (wszyscy pacjenci) Koszt inkrementalny: \$ 75 303/LYG</p> <p>Chemioterapia+BEV versus Chemioterapia (pacjenci ≥75. roku życia) Koszt inkrementalny: \$ 87 473/LYG</p>
Publikacja	Ruiz-Millo 2014 [45]
Interwencje	1. CPT-FUFA (irynotekan, fluoracyl, kwas lewofolinowy) 2. CPT-FUF+BEV
Populacja	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)
Technika analityczna	Analiza minimalizacji (CEA)
Horyzont	Brak danych
Dyskontowanie	Brak danych
Kraj	Brak danych
Perspektywa	Brak danych
Wyniki i wnioski	<p>Koszt/pacjenta: CPT-FUFA: 1 777,8 € (95% CI: 1 435,9 – 2 199,7) CPT-FUFA+BEV: 14 474,3 € (95% CI: 12 296,7 – 16 651,9)</p> <p>Koszt inkrementalny/pacjenta: 12 696,5 € (95% CI: 10 860,8 – 14 532,1)</p>

2.2. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru Dubois&Dubois dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}),$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [28] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu Waga i nadwaga Polaków [65] dla populacji osób dorosłych >61 r. ż. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 55. Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	73,83	[65]
Średni wzrost [cm]	166,91	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,83	kalkulacja

* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych (wiek >61 lat)

Uzyskana wartość jest zbliżona z wynikami retrospektywanego badania klinicznego (Sacco 2010 [46]), w którym oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów z rakiem okrężnicy w populacji brytyjskiej (chorzy leczeni adjuwantowo 1,83 m², chorzy leczeni paliatywnie 1,85 m², brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi grupami [p=0,002]).

2.3. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana - Meiera

Poniżej przedstawiono kod wykorzystany w pakiecie statystycznym R, służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości szczytanych z krzywych Kaplana-Meiera. Kod odpowiada przykładowi dopasowania do krzywych przeżycia całkowitego (OS).

```
setwd("wskazanie ścieżki dostępu do pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera")
data<-read.csv2("nazwa pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera",header=T)
```

```
# krzywa parametryczna wykładnicza
OS_exp<-nls(S.t.~exp(-t*a), data, start=list(a=1.5))
summary(OS_exp)
vcov(OS_exp)
chol(vcov(OS_exp))
```

```
# krzywa parametryczna Weibulla
OS_weibull<-nls(S.t.~exp(-a*(t^b)), data, start=list(a=0.5, b=0.5))
summary(OS_weibull)
vcov(OS_weibull)
chol(vcov(OS_weibull))
```

```
# krzywa parametryczna log-logistyczna
OS_loglog<-nls(S.t.~1/(1+a*(t^b)), data, start=list(a=1,b=1))
summary(OS_loglog)
vcov(OS_loglog)
```

```
chol(vcov(OS_loglog))
```

```
# krzywa parametryczna log-normalna
```

```
OS_lognorm<-nls(S.t.~1-plnorm(t,a,b),data,start=list(a=1,b=1))
```

```
summary(OS_lognorm)
```

```
vcov(OS_lognorm)
```

```
chol(vcov(OS_lognorm))
```

```
# krzywa parametryczna Gompertza
```

```
OS_Gompertz<-nls(S.t.~exp((-a/b)*(exp(b*t)-1)), data, start=list(a=0.5,b=0.5))
```

```
summary(OS_Gompertz)
```

```
vcov(OS_Gompertz)
```

```
chol(vcov(OS_Gompertz))
```

```
# kryterium AIC
```

```
AIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm, OS_Gompertz)
```

```
# kryterium BIC
```

```
BIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm,OS_Gompert
```

2.4. Kalkulacja kosztu jednostkowego terapii w oparciu o dane z komunikatu DGL za okres 05.2016-04.2017

Tabela 56. Kalkulacja efektywnej ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu mCRC [33]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Acidum levofolincum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648818	18230,27769	1071123,003	58,75516661	0,293775833	3646055,538	
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648825	37376,00228	4932788,555	131,9774255	0,293283168	16819201,02	
Acidum folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990042043	2330,140463	97337,2328	41,77311812	0,119351766	815549,162	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990042050	4010,4508	286104,8993	71,33983525	0,118899725	2406270,48	
Acidum folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356515	456,7457993	12630,6821	27,65363605	0,184357574	68511,8699	0,12552895
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356522	1744,338	118022,2392	67,66018925	0,135320379	872169	
Acidum folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356546	5463,99464	135687,2682	24,83297974	0,124164899	1092798,928	
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	5909990356713	4,423333333	98,5942	22,28957046	0,074298568	1327	
Acidum folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990750412	4113,856614	420076,2492	102,112516	0,102112516	4113856,614	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117511	15555,3761	194892,6509	12,52895781	0,125289578	1555537,61	
Acidum folinas	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117528	17910,43852	451264,8254	25,19563242	0,125978162	3582087,704	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Fluorouracilum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117566	15850,24435	890462,3422	56,17972331	0,112359447	7925122,177	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117597	12380,85654	1330625,223	107,4744077	0,107474408	12380856,54	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990336258	24832,88144	1726626,262	69,52983952	0,013905968	124164407,2	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	5909990450633	7950,506974	118411,6664	14,89359946	0,014893599	7950506,974	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477913	10734,54682	149124,1578	13,89198448	0,013891984	10734546,82	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477814	2007,432	13817,3274	6,883086152	0,013766172	1003716	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990478019	51394,69155	3474437,683	67,60304574	0,013520609	256973457,7	0,013314162
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774777	1862,93548	5956,0335	3,197122801	0,012788491	465733,87	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774784	711,231	4359,3106	6,129247178	0,012258494	355615,5	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774791	11911,70505	143250,6127	12,02603759	0,012026038	11911705,05	
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774807	17055,87986	1007488,262	59,06984983	0,01181397	85279399,31		
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990900961	567,604456	17045,9816	30,03144429	0,012012578	1419011,14		

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Irinotecani hydrochloridum trihydratum	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645060	5678,697142	1299383,96	228,817267	0,762724223	1703609,143	
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645176	3198,21545	87048,9612	27,21797908	0,680449477	127928,618	
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645183	7294,15854	542506,5764	74,37548463	0,743754846	729415,854	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731321	0	0	0	0	0	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731338	0	0	0	0	0	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731345	0	0	0	0	0	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731352	0	0	0	0	0	0,491731005
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739059	15049,68965	289020,1241	19,20439098	0,480109774	601987,586	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739066	25752,08057	1033262,08	40,12344079	0,401234408	2575208,057	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990911172	3675,000017	667313,5962	181,5819301	0,36316386	1837500,009	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990952600	18110,32621	2164544,903	119,519929	0,398399763	5433097,863	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766482	3754,4295	126761,9127	33,76329552	0,844082388	150177,18	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Irinotecan	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766499	10062,0798	686532,1631	68,22964802	0,68229648	1006207,98	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766505	11174,80746	1717905,714	153,7302294	0,512434098	3352442,238	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	5909990871056	5,75	111,78	19,44	0,486	230	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990871087	419,127	20163,2687	48,10777807	0,481077781	41912,7	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	5909990871124	0	0	0	0	0	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	5909990871155	4,533333333	771,12	170,1	0,567	1360	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	5909990871162	0	0	0	0	0	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798247	6045,75554	139326,4052	23,04532565	0,460906513	302287,777	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798254	10038,27983	422018,9308	42,04096098	0,42040961	1003827,983	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990827381	11242,94487	933940,1674	83,01563142	0,415078157	2248588,974	0,380878394
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990084852	4822,727	101535,1864	21,05347999	0,4210696	241136,35		
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990084869	3899,707833	171869,9637	44,07252314	0,440725231	389970,7833		

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Capecitabine	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	59099906883291	3334,6014	239421,2209	71,79905247	0,358995262	666920,28	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796151	9496,14472	176920,5135	18,63077267	0,372615453	474807,236	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796168	17086,02897	577361,0968	33,79141507	0,337914151	1708602,897	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990827206	5528,177635	339233,7716	61,36448465	0,306822423	1105635,527	
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	5055565707531	4946,491033	109816,813	22,20095261	0,002466773	44518419,3	
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	5055565707548	14867,22625	1936318,126	130,2407116	0,002170679	892033575	
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	5055565709153	278,5332447	15092,3588	54,18512543	0,003010285	5013598,404	
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	5909991003456	11,75032222	369,7032	31,46323931	0,003495915	105752,9	
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	5909991003463	18,06343333	2325,55	128,7435205	0,002145725	1083806	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	5909991004699	1614,895933	188518,3132	116,737128	0,001945619	96893756	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	5909991004736	612,8744778	10166,872	16,58883241	0,001843204	5515870,3	0,003811256
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	5909991011079	491,1013333	15797,1332	32,16674875	0,003574083	4419912	
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	5909991011147	5	243	48,6	0,0027	90000	
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	5909991011239	2138,776717	286847,5681	134,117585	0,002235293	128326603	
	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	5909991000448	234,0266556	6233,162	26,63441044	0,002959379	2106239,901	
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	5909990893416	2333,342056	181327,8634	77,71165096	0,008634628	21000078,5	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Liczba wydanych mg	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Cetuximabum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	5909990893515	9244,981008	3938772,231	426,0443832	0,00710074	554698860,5	
	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035922	13328,73734	11858403,64	889,6869481	8,896869481	1332873,734	8,895188662
	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035946	2616,55312	11635126,5	4446,738121	8,893476242	1308276,56	
Pantumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990646531	8337,607913	15001149,5923	1799,215045	17,99215045	833760,7913	17,94026419
	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990646555	4376,41345875	31362344,7271	7166,220702	17,91555175	1750565,384	

2.5. Kalkulacja kosztu jednostkowego terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.

Tabela 57. Kalkulacja ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [37]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałami w rynku [PLN]
Acidum levofolnicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648818	58,97	200	0,29485	0,159670184
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648825	132,68	450	0,2948444444	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
Calciumfolinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990042043	51,03	350	0,1458	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990042050	74,84	600	0,124733333	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356515	28,58	150	0,190533333	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356522	85,05	500	0,1701	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990356546	34,24	200	0,1712	
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	5909990356713	22,68	300	0,0756	
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990750412	106,6	1 000	0,1066	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117511	21,55	100	0,2155	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117528	37,42	200	0,1871	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117566	94,12	500	0,18824	
Fluorouracilum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117597	170,1	1 000	0,1701	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990336258	75,98	5 000	0,015196	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	5909990450633	15,3	1 000	0,0153	0,015111926
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477913	15,3	1 000	0,0153	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
Fluorouracil	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477814	7,94	500	0,01588	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990478019	76,49	5 000	0,015298	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774777	3,63	250	0,01452	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774784	7,26	500	0,01452	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774791	14,51	1 000	0,01451	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774807	72,58	5 000	0,014516	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990900961	30,62	2 500	0,012248	
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645060	2064,26	300	6,880866667	
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645176	249,26	40	6,2315	
	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645183	683,57	100	6,8357	1,498894338
Irinotecan	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731321	22,68	40	0,567	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731338	56,7	100	0,567	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731345	170,1	300	0,567	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731352	283,5	500	0,567	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739059	21,46	40	0,5365	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739066	49,55	100	0,4955	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990911172	277,83	500	0,55566	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990962600	168,97	300	0,563233333	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766482	39,69	40	0,99225	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766499	79,38	100	0,7938	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766505	192,78	300	0,6426	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	5909990871056	36,29	40	0,90725	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990871087	79,38	100	0,7938	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	5909990871124	133,81	150	0,892066667	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
Oxaliplatinum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	5909990871155	226,8	300	0,756	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	5909990871162	413,91	500	0,82782	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798247	34,02	50	0,6804	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798254	68,04	100	0,6804	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990827381	141,75	200	0,70875	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990084852	39,69	50	0,7938	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990084869	73,71	100	0,7371	0,724697505
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990683291	146,29	200	0,73145	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796151	39,69	50	0,7938	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796168	73,71	100	0,7371	
Capecitabine	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990827206	147,42	200	0,7371	
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	5055565707531	79,27	9 000	0,008807778	0,008807353
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	5055565707548	528,44	60 000	0,008807333	

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
Cetuximabum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	5055565709153	158,53	18 000	0,008807222	
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	5909991003456	79,27	9 000	0,008807778	
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	5909991003463	528,44	60 000	0,008807333	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	5909991004699	528,44	60 000	0,008807333	
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	5909991004736	79,27	9 000	0,008807778	
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	5909991011079	79,27	9 000	0,008807778	
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	5909991011147	158,53	18 000	0,008807222	
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	5909991011239	528,44	60 000	0,008807333	
	Symloida, tabl. powł., 150 mg	5909991000448	79,27	9 000	0,008807778	
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	5909990893416	79,27	9 000	0,008807778	
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	5909990893515	528,44	60 000	0,008807333		
Erbixum	Erbixum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035922	895,86	100	8,9586	8,9586
	Erbixum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035946	4479,3	500	8,9586	
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	5909990010486	1338,12	100	13,3812	13,3812
	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	5909990010493	5352,48	400	13,3812	
Panitumumab	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990646531	1814,4	100	18,144	18,144

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt 1 mg ważony udziałem w rynku [PLN]
	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990646555	7257,6	400	18,144	

2.6. Wyniki dodatkowej analizy progowej: równość współczynników CUR

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dodatkowej analizy progowej przeprowadzonej dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI- cenę zbytu netto produktu Avastin®, dla której współczynnik koszty-użyteczność (CUR) interwencji jest równy współczynnikowi koszty-użyteczność komparatora.

Tabela 58. Wyniki analizy progowej: równość współczynników CUR

Parametr	Wartość przyjęta w analizie		Cena zbytu netto produktu Avastin®, 100 mg/4 ml [PLN]		Cena zbytu netto produktu Avastin®, 400 mg/16 ml [PLN]	
	podstawowej	wrażliwości	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Masa ciała [kg]	73,83	60,9	■	226,99	■	907,96
		75	■	184,16	■	736,63
PFS i OS	rozkład log-logistyczny	rozkład log-normalny	■	259,55	■	1 038,18
Użyteczność w „stanie wyjściowym” i w stanie „progresja choroby” – wariant I	0,80	0,81	■	168,40	■	673,59
	0,60	0,79	■			
Użyteczność w „stanie wyjściowym” i w stanie „progresja choroby” – wariant II	0,80	0,86	■	175,45	■	701,81
	0,60	0,758	■			
Użyteczność w „stanie wyjściowym” i w stanie „progresja choroby” – wariant III	0,80	0,72	■	192,77	■	771,09
	0,60	0,5	■			
Dyskontowanie	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	■	221,61	■	886,42
Horyzont czasowy	30 lat	5 lat	■	62,80	■	251,20
Odsetek pacjentów leczonych aktywnie w II linii: terapia BEV+FOLFOX-4, ramię komparatora	100%	50%	■	105,34	■	421,34

2.7. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednocześnie uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Porównanie BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI

Biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną, przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją i komparatorem, parametry modelu nie obejmowały także użyteczności. Z kolei podstawowe parametry kosztowe (koszty jednostkowe bewacyzumabu i cetuksymabu) są wartościami stałymi, dla których nie jest zasadne testowanie zakresu zmienności, bądź ich zakres zmienności jest pomijalny (dla cetuksymabu w wariancie z RSS różnica pomiędzy kosztem refundacji 1 mg dla dwóch dostępnych produktów Erbitux obliczona na podstawie komunikatów DGL wynosi 0,0034 PLN). W związku z powyższym przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości nie było konieczne.

Porównanie BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, w której rozrzut parametrów opisywany został następującymi rozkładami:

- log-normalny - parametry rozkładów log-logistycznych, w oparciu o które wyznaczone zostają OS i PFS (RR),
- beta – użyteczność po progresji choroby,
- normalny – wiek, masa ciała,
- gamma - parametry kosztowe.

Zmienne testowane w ramach analizy PSA wraz z typem przypisanego rozkładu i jego parametrami znajdują się w pliku programu TreeAge Pro 2017, który zawiera model ekonomiczny użyty w analizie. Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej mediany oraz średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarami rozrzutu,
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- Krzywej akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to*

pay, tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

2.7.1. Wyniki PSA: wariant z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna		Interwencja dominująca	Komparator dominujący
		ICUR<130 002	ICUR>130 002		
Liczba iteracji z danym wynikiem	0	841	159	0	0
% iteracji	0,0	0,84	0,16	0,0	0,0

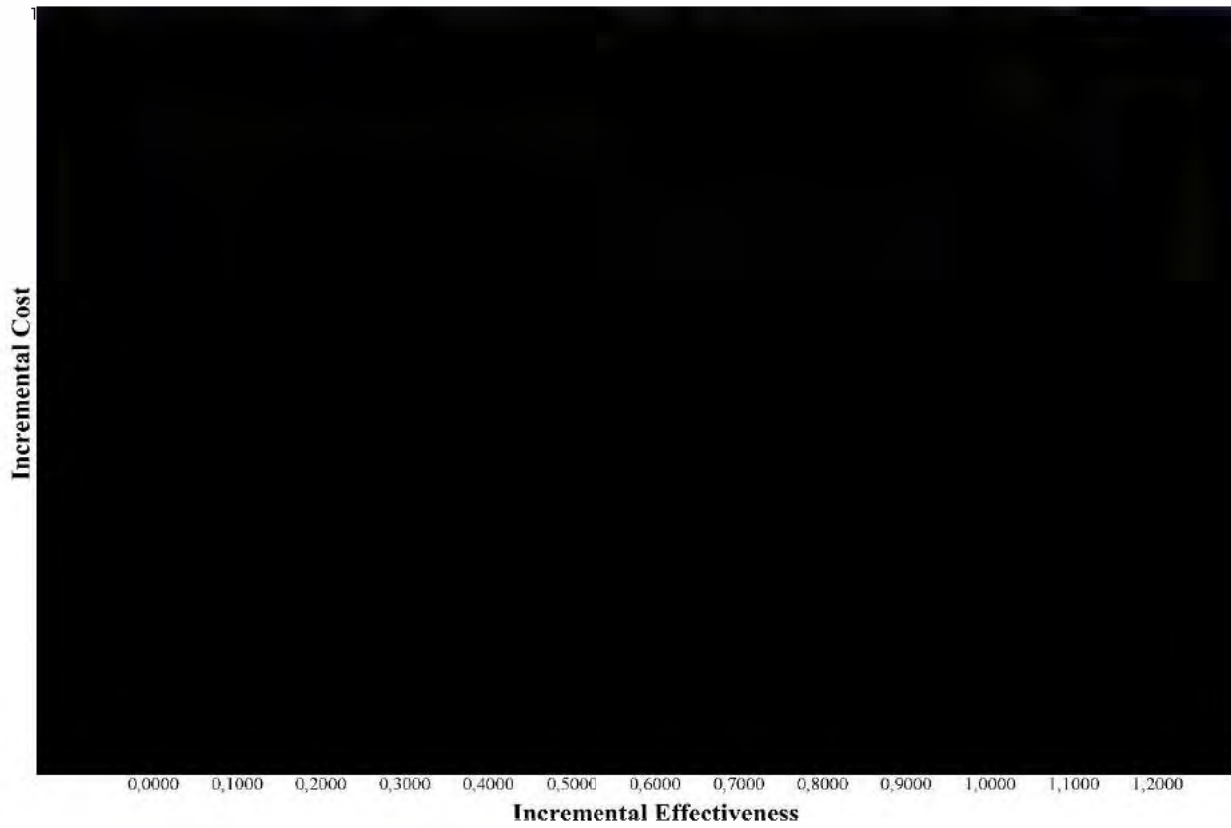
Tabela 60. Wyniki PSA – wariant z RSS

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Średnia	████████	2,301
Odchylenie standardowe	████████	0,302
Minimum	████████	1,425
2.5%	████████	1,700
10%	████████	1,901
Mediana	████████	2,306
90%	████████	2,684
97.5%	████████	2,859
Maksimum	████████	3,119

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 11. Inkremental scatter plot – wariant z RSS

Incremental Cost-Effectiveness, BEV+FOLFOXIRI v. FOLFOXIRI



Wykres 12. Krzywa akceptowalności – wariant z RSS



2.7.2. Wyniki PSA: wariant bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 61. Statystyka dotycząca symulacji – wariant bez RSS

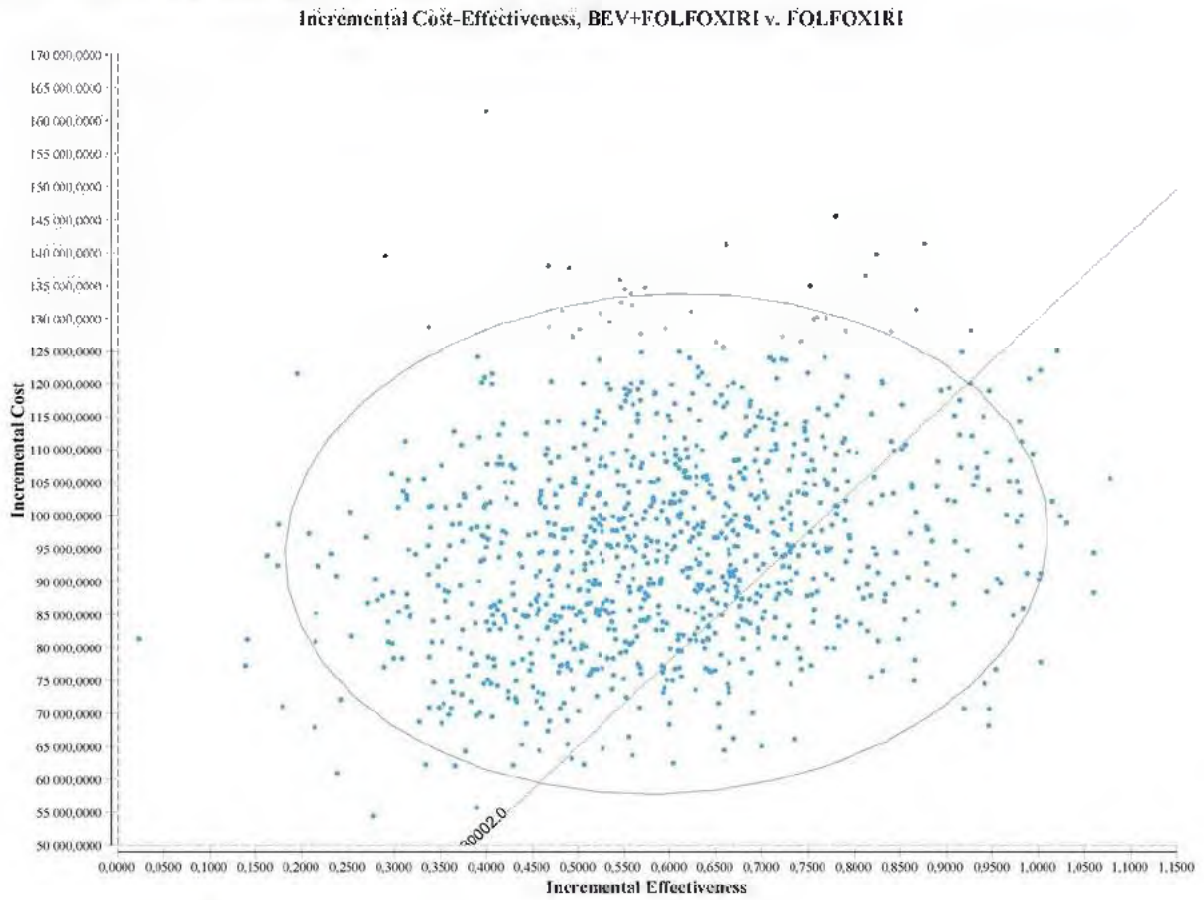
Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna		Interwencja dominująca	Komparator dominujący
		ICUR<130 002	ICUR>130 002		
Liczba iteracji z danym wynikiem	0	215	785	0	0
% iteracji	0,0	0,22	0,79	0,0	0,0

Tabela 62. Wyniki PSA – wariant bez RSS

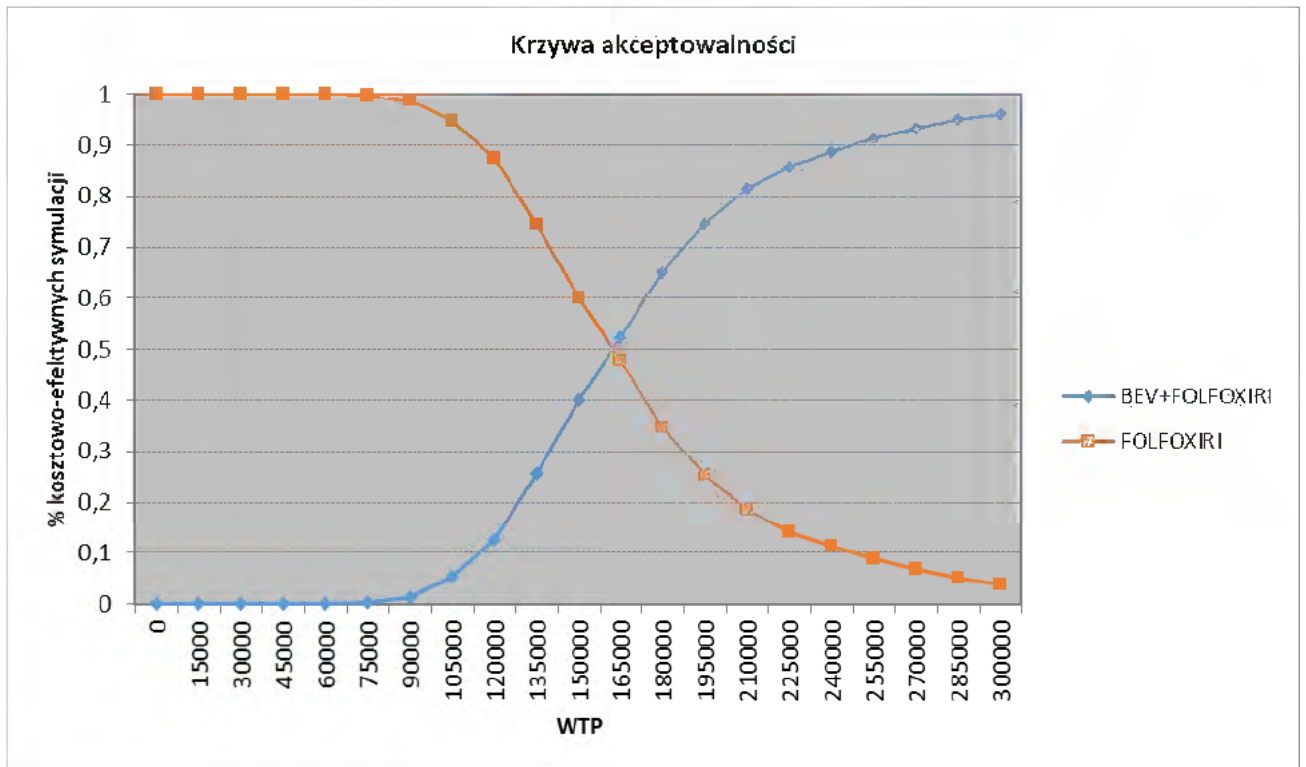
Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Średnia	223 594,03	2,301
Odchylenie standardowe	19 650,50	0,302
Minimum	162 917,75	1,425
2.5%	186 856,24	1,700
10%	198 964,20	1,901
Mediana	222 518,54	2,306
90%	249 998,84	2,684
97.5%	263 008,12	2,859
Maksimum	282 990,44	3,119

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 13. Inkremental scatter plot – wariant bez RSS



Wykres 14. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS



21. Hilgier M. *Leczenie bólu w chorobie nowotworowej*. Przew Lek 2006; 4: 36-49.
22. Howard D.H., Kauh J., Lipscomb J. The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer. Arch Intern Med 2010, 170: 537-542.
23. Hoyle M., Crathorne L., Peters J., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2013, 17: 1-237.
24. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2017. <http://www.nfz.gov.pl/>
25. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker D, K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
26. Lee E.K., Revil C., Ngoh C.A., Lister J., Kwon J.M., Park M.H. et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. Clin Ther 2012, 34: 1408-1419.
27. Lenz H-J, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of Irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI) or Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): Expanded ras analyses. ESMO 2014 (prezentacja).
28. ██████████ Bewacyzumab (Avastin®) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2017.
29. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L et al.: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014, 371: 1609-1618.
30. Masi G, Vasile E, Loupakis F i wsp. Randomized Trial of Two Induction Chemotherapy Regimens in Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Analysis, J Natl Cancer Inst 2011;103:21–30.
31. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U et al.: Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2015, 33: 3718-3726.
32. Modlińska A., Wyszadko A. Zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej z uwzględnieniem leczenia octanem megestrolu. Medycyna Paliatywna 2012; 2: 67–74.
33. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za maj-grudzień 2016 r. oraz za styczeń-kwiecień 2017 r.
34. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku sporządzone na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 roku w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań Z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz . 923), Warszawa, marzec 2017.
35. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: Colon and Rectum Cancer, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
36. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014; Monitor Polski 2016 poz. 1030 <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2016/1030>.
37. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71).
38. Parikh RC, Du XL, Robert MO, Lairson DR, Cost-effectiveness of treatment sequences of chemotherapies and targeted biologics for elderly metastatic colorectal cancer patients. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, January 2017, Vol. 23, No. 1: 64-73d.
39. Petrou S., Campbell N. *Stabilisation in colorectal cancer*. Int J Palliative Nur 1997; 3(5):275–80 (abstrakt).
40. Projekt programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę Roche Polska Sp. z o.o.).
41. Ramsey S.D., Andersen M.R., Etzioni R., et al. *Quality of life in survivors of colorectal carcinoma*. Cancer 2000; 88(6): 1294–303.

42. Ramsey S.D., Berry K., Moinpour C., et al. *Quality of Life in Long Term Survivors of Colorectal Cancer*. Am. J. Gastroenterol. 2002, 97, 1228-1234.
43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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.
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, Załącznik („Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie”).
45. Ruiz-Millo O, Albert-Mari A et al. Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Practice* 2014, Vol. 20(5) 341-350.
46. Sacco J, Botten J, Macbeth F, i wsp. The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study, *PLoS ONE* 5(1): e8933.
47. Shankaran V, Mymmy D, Koepl L et al. Survival and lifetime costs associated with first-line bevacizumab use in older patients with metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2014; 19:892-899.
48. Shiroiwa T., Fukuda T., Shimosuma K., et al. Cost-effectiveness analysis of capecitabine compared with bolus 5-fluorouracil/I-leucovorin for the adjuvant treatment of colon cancer in Japan. *Pharmacoeconomics* 2009, 27: 597-608.
49. Shiroiwa T., Fukuda T., Tsutani K. Out-of-pocket payment and cost-effectiveness of XELOX and XELOX plus bevacizumab therapy: from the perspective of metastatic colorectal cancer patients in Japan. *Int J Clin Oncol* 2010, 15: 256-262.
50. Shiroiwa T., Nishioka, Norman S. Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial. *Value Health* 2012; 15(2): 255-60 (abstract).
51. Smith R.D., Hall J., Gurney H. A cost-utility approach to the use of 5-fluorouracil and levamisole as adjuvant chemotherapy for Dukes' C colonic carcinoma. *Med J Aust* 1993; 158:319-22 (abstrakt).
52. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, i wsp. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicenter randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG), *British Journal of Cancer* (2006) 94, 798 – 805.
53. ██████████ i wsp. Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza wpływu na budżet, Instytut Arcana, Kraków 2017
54. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016, 17: 1426-1434.
55. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 12.
56. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007, 43: 2487-2494.
57. Tebbutt N, Wilson K, Gebski V, i wsp. Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized, Phase III MAX Study *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-8.
58. Trzciński R., Wykorzystanie techniki propensity score matching w badaniach ewaluacyjnych, Polska Agencja Rozwoju Przedsiębiorczości, Warszawa 2009.
59. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
60. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(23): 2392-2401.
61. Wen F, Yang Y, Zhang P, Zhang J et al. Cost-effectiveness of RAS screening before monoclonal antibodies therapy in metastatic colorectal cancer based in FIRE3 Study. *Cancer Biology & Therapy* 16:11, 1577-1584; November 2015.
62. Wiraszka GR. Problemy funkcjonowania chorych z kolostomią wytworzoną po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego na podstawie badań HRQOL. *Problemy Pielęgniarstwa* 2007, 15(1).

63. Wong Y.N., Meropol N.J., Speier W., Sargent D., Goldberg R.M., Beck J.R. *Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer*. Cancer 2009, 115: 2081-2091.
64. Wyniki badania ankietowego dotyczące szacowania populacji oraz udziałów w rynku dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce – czerwiec 2017. Ankieta przeprowadzona na zlecenie Roche Polska Sp. z o. o.
65. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006.
<http://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankierow-wywiady-bezposrednie.html>
66. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom I. Pod redakcją Krzakowski M., Warzocha K., i inni; str. 179-209.
67. Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Załącznik nr 4 („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
68. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 5 („Charakterystyka JGP”).
69. Zarządzenie Nr 40/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 13 czerwca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 1 („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
70. Zarządzenie Nr 41/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 13 czerwca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 3 („Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych”).
71. Zarządzenie Nr 41/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 13 czerwca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 5 („Wykaz programów zdrowotnych (lekowych”).
72. Zarządzenie Nr 50/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2016 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej.
73. Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 2 („Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
74. Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 4 („Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych”).
75. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 2 („Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne - chemioterapia”).
76. Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 4 („Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne - chemioterapia”).
77. Zarządzenie Nr 57/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 2 („Katalog grup”).
78. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
79. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
80. Zhang G, Zhou X, Lin C, Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date, *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):1434-1445.
81. Zhou J, Zhao R, Wen F, Zhang P et al. Economic evaluation study (CHEER-compliant). Cost-effectiveness analysis of RAS screening for treatment of metastatic colorectal cancer based on the CALGB 80495 trial. *Medicine*, (2016) 95:27.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Udziały w rynku w populacji pacjentów, którzy wcześniej stosowali chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatiną (wyniki badania ankietowego [64]).....	12
Tabela 2. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI.....	14
Tabela 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wyniki badania Cremolini 2016 [8].....	16
Tabela 4. Odsetek pacjentów leczonych w I, II i III linii.....	21
Tabela 5. Zestawienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia	22
Tabela 6. Zestawienie parametrów modelu.....	23
Tabela 7. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu BEV+FOLFOXIRI.....	29
Tabela 8. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematu FOLFOXIRI	30
Tabela 9. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w mCRC wykorzystanych w analizie	32
Tabela 10. Zestawienie parametrów modelu.....	32
Tabela 11. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant bez RSS	35
Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant z RSS	35
Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w leczeniu mCRC	36
Tabela 14. Kalkulacja kosztów bewacyzumabu na cykl	36
Tabela 15. Kalkulacja kosztów schematów FOLFIRI oraz FOLFOXIRI podawanych w ramach programu lekowego na cykl	37
Tabela 16. Koszty schematów BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI na cykl	37
Tabela 17. Kalkulacja kosztów pozostałych schematów stosowanych w leczeniu mCRC na cykl.....	38
Tabela 18. Koszt jednostkowy podania chemioterapii	40
Tabela 19. Koszty podania chemioterapii przypadające na cykl	40
Tabela 20. Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu	42
Tabela 21. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	43
Tabela 22. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta	43
Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.....	44
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane: koszt jednostkowy.....	45
Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN].....	45
Tabela 26. Koszty wybranych leków przeciwbólowych	46
Tabela 27. Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego	46
Tabela 28. Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia	46
Tabela 29. Koszty jednostkowe wyrobów medycznych – worki stomijne.....	47
Tabela 30. Zestawienie średnich tygodniowych kosztów BSC.....	47
Tabela 31. Koszt jednostkowy octanu megestrolu.....	48
Tabela 32. Koszt terapii po progresji (leczenie CACS).....	48
Tabela 33. Schematy stosowane w drugiej linii – analiza podstawowa.....	49
Tabela 34. Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu podstawowej chemioterapii	50
Tabela 35. Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	50
Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie	52
Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia.....	53

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – z uwzględnieniem RSS	54
Tabela 39. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI – bez uwzględnienia RSS	55
Tabela 40. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości	55
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.	55
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	56
Tabela 43. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI	57
Tabela 44. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRII vs FOLFOXIRI w podziale na poszczególne kategorie	58
Tabela 45. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI – z uwzględnieniem RSS	59
Tabela 46. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania BEV+FOLFOXIRI vs FOLFOXIRI – bez uwzględnienia RSS	60
Tabela 47. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	61
Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	61
Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	64
Tabela 50. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych opierających się na badaniach FIRE-3 oraz CALGB-SWOG ¹	69
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 4.07.2017 r.)	71
Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 5.07.2017 r.)	71
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania: 4.07.2017 r.)	72
Tabela 54. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	74
Tabela 55. Kalkulacja średniej powierzchni ciała	83
Tabela 56. Kalkulacja efektywnej ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu mCRC [33]	85
Tabela 57. Kalkulacja ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [37]	90
Tabela 58. Wyniki analizy progowej: równość współczynników CUR.....	97
Tabela 59. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS.....	99
Tabela 60. Wyniki PSA – wariant z RSS	99
Tabela 61. Statystyka dotycząca symulacji – wariant bez RSS.....	101
Tabela 62. Wyniki PSA – wariant bez RSS	101

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI	15
Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) - wynik metaanalizy BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI	15
Rysunek 3. Struktura modelu decyzyjnego: populacja pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	18
Rysunek 4. Struktura modelu Markowa: populacja pacjentów, z obecną mutacją BRAF, którzy wcześniej nie otrzymali chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną	25
Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia: BEV+FOLFOXIRI, OS	29
Rysunek 6. Parametryczne krzywe przeżycia: BEV+FOLFOXIRI, PFS	30
Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia: FOLFOXIRI, OS	31
Rysunek 8. Parametryczne krzywe przeżycia: FOLFOXIRI, PFS	31
Wykres 1. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant z RSS	52
Wykres 2. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant bez RSS	53
Wykres 3. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia – wariant z RSS ..	53
Wykres 4. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na linie leczenia – wariant bez RSS	54
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS	56
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS	57
Wykres 7. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant z RSS	58
Wykres 8. Zestawienie kosztów dla porównania BEV+FOLFIRI vs CET+FOLFIRI w podziale na poszczególne kategorie – wariant bez RSS	58
Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS	63
Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS	65
Wykres 11. <i>Inkremental scatter plot</i> – wariant z RSS	100
Wykres 12. Krzywa akceptowalności– wariant z RSS	100
Wykres 13. <i>Inkremental scatter plot</i> – wariant bez RSS	102
Wykres 14. Krzywa akceptowalności– wariant bez RSS	102
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	73