

Avastin® (bewacyzumab)
w leczeniu I linii
zaawansowanego raka jelita
grubego
- analiza wpływu na system
ochrony zdrowia

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.2.1. <i>Populacja</i>	8
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	8
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i>	9
1.2.4. <i>Źródła danych</i>	9
1.2.5. <i>Porównywane scenariusze</i>	9
1.2.6. <i>Forma przedstawienia wyników</i>	11
1.2.7. <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>	11
1.2.8. <i>Dyskontowanie</i>	11
1.2.9. <i>Współczynnik compliance</i>	12
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	12
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i>	13
1.3.2. <i>Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację</i>	17
1.3.3. <i>Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana</i>	23
1.3.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i>	23
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	24
1.4.1. <i>Scenariusz istniejący i nowy – dane wejściowe</i>	24
1.4.2. <i>Przejęcie rynku przez bewacyzumab</i>	25
1.4.3. <i>Udziały w rynku: populacja wnioskowana</i>	27
1.4.4. <i>Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami</i>	29
1.5. KOSZTY	30
1.5.1. <i>Koszty substancji czynnych</i>	30
1.5.1.1. <i>Produkt leczniczy Avastin®</i>	31
1.5.1.2. <i>Pozostałe substancje stosowane w leczeniu I linii mCRC</i>	31
1.5.1.3. <i>Zużycie zasobów</i>	32
1.5.1.4. <i>Koszty całkowite schematów leczenia</i>	36
1.5.1. <i>Koszt związany z podaniem leków</i>	36
1.5.2. <i>Koszty diagnostyki i monitorowania</i>	38
1.5.2.1. <i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i>	41
1.5.2.2. <i>Zestawienie kosztów</i>	42
1.6. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	43
1.6.1. <i>Zużycie zasobów</i>	43
1.6.2. <i>Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ</i> 44	
1.6.1. <i>Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka</i>	45
1.6.2. <i>Analiza wrażliwości</i>	46
1.6.3. <i>Wpływ projektowanych zmian w programie lekowym na łączne wydatki płatnika publicznego na bewacyzumab w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego</i>	51
1.6.4. <i>Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego</i>	53

1.7.	OGRANICZENIA I DYSKUSJA	54
1.8.	ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	54
1.9.	WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	55
1.	ZAŁĄCZNIK 1: KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO TERAPII W OPARCIU O DANE Z KOMUNIKATU DGL NFZ ZA OKRES 03.2016-02.2017	57
2.	ZAŁĄCZNIK 2: KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO TERAPII W OPARCIU O DANE Z OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 27 CZERWCA 2017 R.	63
3.	ZAŁĄCZNIK 3: SPRAWOZDANIE Z DZIAŁALNOŚCI NFZ ZA IV KWARTAŁ 2016 ROKU: DANE ŹRÓDŁOWE ..	68
4.	ZAŁĄCZNIK 4: POWIERZCHNIA CIAŁA	69
5.	ZAŁĄCZNIK 5: WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO PRZEPROWADZONEGO W RAMACH PRAC NAD ANALIZĄ WPŁYWU NA BUDŻET	70
6.	PIŚMIENNICTWO.....	77
7.	SPIS TABEL	81
8.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	83

LISTA OSÓB ZAANGAZOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	Analiza wpływu na budżet
[REDACTED]	Analiza wpływu na budżet
[REDACTED]	Koordynator prac
[REDACTED]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni uczestniczący w pracach nad raportem

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEV	bewacyzumab
CET	cetuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	definiowana dzienna dawka
FOLFIRI	schemat chemioterapii: fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
FOLFOXIRI	schemat chemioterapii: fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
FOLFOX-4	schemat chemioterapii: fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IFL	schemat chemioterapii: fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LF4	schemat chemioterapii z udziałem fluorouracylu + folinianu wapnia
LVFU2	schemat chemioterapii z udziałem fluorouracylu + folinianu wapnia
mCRC	rak jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (ang. <i>metastatic Colorectal Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
XELOX	schemat chemioterapii: kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	schemat chemioterapii: kapecytabina + irynotekan

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) (mCRC, ang. *metastatic Colorectal Cancer*), w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi 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.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018-2019).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2018-2019), w którym przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie praktyka kliniczna leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce zgodna z zapisami programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*, obowiązującymi od dnia 01.07.2017 oraz nie zostaną wprowadzone jakiegokolwiek zmiany w ramach ww. programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2018-2019), w którym założono, że wprowadzone zostaną wnioskowane zmiany w obecnym programie lekowym *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)* (zgodnie z projektowanym programem lekowym). Wnioskowane zmiany dopuszczają stosowanie bewacyzumabu w programie lekowym w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu:
 - FOLFIRI u chorych, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (w scenariuszu istniejącym grupa ta jest ograniczona do pacjentów z obecnością mutacji KRAS lub NRAS).
 - FOLFOXIRI u chorych z obecną mutacją w genie BRAF oraz u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® dołączonym do bieżącej analizy.

Oszacowanie populacji docelowej wykonano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce, a także korzystając z publikacji opisujących wyniki badań klinicznych.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach, bez uwzględnienia i z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (RSS), w tym obowiązującego (RSS) dla produktu leczniczego Avastin® refundowanego w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo przedstawiono, jaki wpływ na wydatki związane z refundacją bewacyzumabu w II linii leczenia mCRC w obecnym programie lekowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), będzie miało rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do otrzymania terapii produktem Avastin® w I linii leczenia.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przypadku wprowadzenia wnioskowanych zmian dotyczących terapii I linii w zapisach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), całkowite wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w 2018 r., oraz [REDAKTOWANE] w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, [REDAKTOWANE]. Koszty refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w analizowanym programie lekowym, [REDAKTOWANE] w 2018 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2019 roku.

Należy jednak podkreślić, że wprowadzenie refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w leczeniu subpopulacji pacjentów z przerzutami zdiagnozowanych w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną, z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS [REDAKTOWANE]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku wprowadzenia wnioskowanych zmian dotyczących terapii I linii w zapisach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), całkowite wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w 2018 r., oraz [REDAKTOWANE] w 2019 r. w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ. Koszty refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w analizowanym programie lekowym, [REDAKTOWANE] w 2018 roku oraz [REDAKTOWANE] w 2019 roku.

Należy jednak podkreślić, że wprowadzenie refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w leczeniu subpopulacji pacjentów z przerzutami zdiagnozowanych w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną, z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS [REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Bewacyzumab (antagonista VEGF), jest jednym z leków ukierunkowanych molekularnie, dzięki którym osiągnięto poprawę wyników leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, co wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, a także przybliży praktykę kliniczną w warunkach polskich do zaleceń formułowanych w wytycznych klinicznych. Poza korzyściami dla pacjentów pozytywna decyzja refundacyjna zwiększy produktywność ich rodzin i opiekunów, gdyż poprawa jakości życia chorych, zmniejszy konieczność opieki ze strony osób trzecich.

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, obecnie otrzymującym wyłącznie schematy chemioterapii.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC, ang. *metastatic Colorectal Cancer*), w ramach programu lekowego.

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

1.2. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [38] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) refundacji terapii z udziałem bewacyzumabu. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2013, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego. W analizie przyjęto następującą terminologię:

- „projektowany program lekowy” – zapisy programu zgodne z założeniami przyjętymi w scenariuszu nowym [33],
- „obecny program lekowy” – zapisy programu zgodne ze stanem faktycznym przyjętym dla scenariusza istniejącego [28].

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada populacji zdefiniowanej we wniosku o refundację. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [38].

1.2.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji bewacyzumabu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia, w ramach programu lekowego, przeprowadzono, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1], dla dwuletniego horyzontu czasowego: lata 2018-2019. Nie rozpatrywano roku 2017 biorąc pod uwagę czas konieczny do rozpatrzenia wniosku o refundację oraz uzgodnienia treści programu lekowego.

Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Avastin® w ramach programu lekowego.

1.2.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- Źródła danych populacyjnych: opinia ekspertów klinicznych (badanie ankietowe [50] przeprowadzone w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z rakiem jelita grubego - wyniki uwzględnione w niniejszej analizie zamieszczono w Załączniku 5)), dane epidemiologiczne (baza Krajowego Rejestru Nowotworów [14]), badania kliniczne [31] oraz rekomendacje kliniczne [15].
- Źródło danych rynkowych (udziały poszczególnych schematów leczenia): zgodnie z obecną i prognozowaną polską praktyką kliniczną (badanie ankietowe [50] przeprowadzone w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z rakiem jelita grubego).
- Źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (informacja o Instrumencie dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Avastin®), Komunikaty DGL NFZ, Obwieszczenie Ministra Zdrowia, taryfikatory NFZ, Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2016 r.

1.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie praktyka kliniczna leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce zgodna z zapisami programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*, obowiązującymi od dnia 01.07.2017 oraz nie zostaną wprowadzone jakiegokolwiek zmiany w ramach ww. programu lekowego.

Obecny program lekowy [28] dopuszcza stosowanie bewacyzumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:

- z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS,
- u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostaną wnioskowane zmiany w obecnym programie lekowym *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)* [28] (zgodnie z projektowanym programem lekowym [33]).

Wnioskowane zmiany dopuszczają stosowanie bewacyzumabu w programie lekowym w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego:

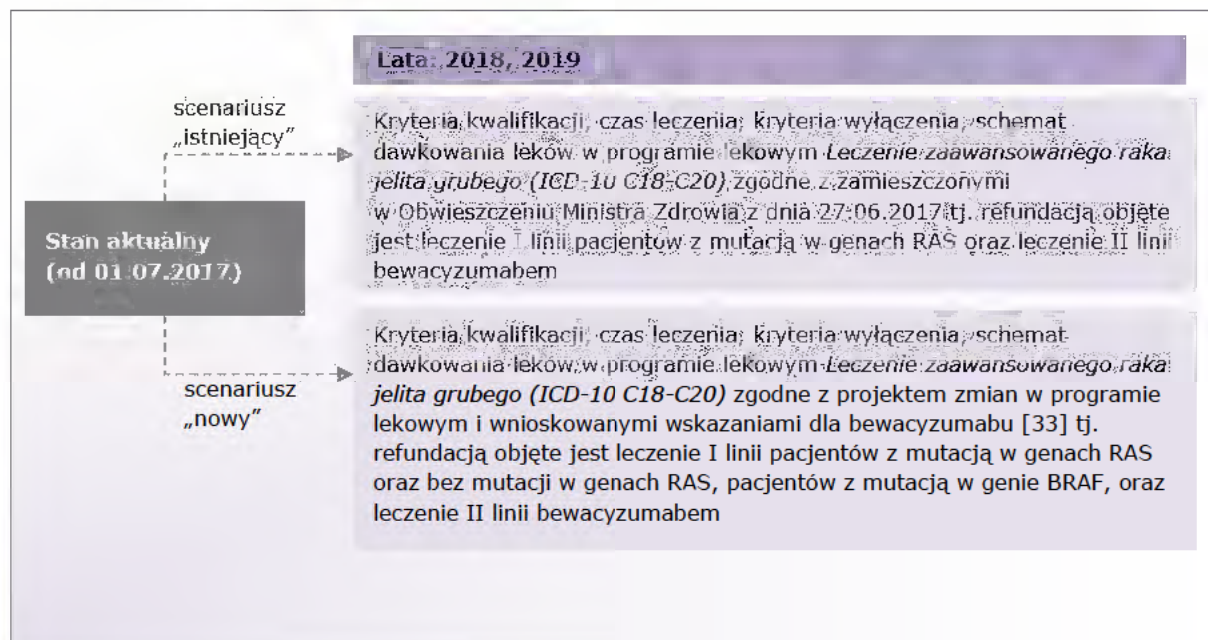
1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych
 - bez mutacji NRAS iKRAS (RAS WT); (a także z obecną mutacją w genie BRAF),
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją w genie BRAF,
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Pozostałe (niewymienione w bieżącym rozdziale) kryteria kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem w I linii pozostają bez zmian w stosunku do zapisów obecnego programu lekowego (tj. sytuacji scenariusza istniejącego).

W obu scenariuszach bewacyzumab jest również dostępny w ramach programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)* jako interwencja stosowana w terapii II linii w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX-4 (wskazanie, którego nie obejmują wnioskowane zmiany w programie, a więc również bieżąca analiza).

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



1.2.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych zaprezentowano w rozdziale 1.6.2

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględniania mechanizmów podziału ryzyka (w których koszty jednostkowe substancji czynnych oszacowano odpowiednio w oparciu o komunikaty DGL NFZ albo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [28]). Opis instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obowiązującego dla produktu Avastin® zamieszczono w rozdziale 1.2.7 (a także 1.5.1.1).

1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie substancja czynna bewacyzumab jest finansowana ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [28].

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab
Cena zbytu netto [28]	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml - [REDACTED] Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 400 mg/16 ml - [REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

1.2.8. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.2.9. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że większość leków przyjmowana jest pod nadzorem lekarza (program lekowy), nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest istotnie niższy.

1.3. Oszacowanie populacji

Rak jelita grubego (okrężnicy oraz odbytnicy) to nowotwór złośliwy rozwijający się w okrężnicy, wyrostku robaczkowym lub odbytnicy. W Europie jest najczęstszym typem nowotworów złośliwych, stanowiąc prawie 14% wszystkich zachorowań na nowotwory [27, 54].

Obserwuje się duże zróżnicowanie, jeśli chodzi o występowanie choroby na świecie. Polska należy do grupy państw gdzie zachorowalność na raka jelita grubego jest umiarkowana [27]. Rak jelita stanowi około 10% wszystkich zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w Polsce [13]. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2014 w Polsce liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego wyniosła 17 742 przypadków., a liczba zgonów 11 165 [14]. Umieralność z powodu nowotworów jelita grubego w Polsce jest wśród mężczyzn wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (w 2010 roku współczynnik umieralności był o około 50% wyższy niż średni dla krajów Unii Europejskiej), natomiast wśród kobiet umieralność na raka jelita grubego jest nieznacznie wyższa niż średnia dla Europy [14].

Poniżej przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów [14] na temat liczby nowych zachorowań na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w Polsce u pacjentów powyżej 15 roku życia. Z powodu faktu, iż dane zostały przedstawione w sposób uniemożliwiający precyzyjne określenie liczby zachorowań na raka jelita grubego osób w przedziale wiekowym 18-19 lat (grupa wiekowa 15-19 lat potraktowana łącznie), na potrzeby analizy uwzględniono tę grupę wiekową. To ograniczenie analizy nie spowoduje znaczących zmian, gdyż liczba zachorowań na raka jelita grubego wśród osób poniżej 20 roku życia jest bardzo niewielka [14].

Tabela 2. Całkowita liczba dorosłych pacjentów rocznie diagnozowanych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)

Rok	ICD-10 C18 nowotwór złośliwy okrężnicy		ICD-10 C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego		ICD-10 C20 nowotwór złośliwy odbytnicy		Łącznie C18-C20
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	
	2005	3 818	4 072	302	370	2 092	
2006	3 757	4 088	299	396	2 006	3 073	13 619
2007	3 891	4 278	363	465	2 098	3 149	14 244
2008	3 961	4 298	380	465	2 150	3 187	14 441
2009	4 205	4 612	399	466	2 148	3 173	15 003
2010	4 301	4 819	387	565	2 267	3 229	15 568
2011	4 381	4 811	477	549	2 247	3 461	15 926
2012	4 567	5 188	555	687	2 259	3 463	16 719
2013	4 820	5181	546	735	2 353	3 545	17 180
2014	4 938	5401	618	838	2 325	3 622	17 742

W celu oszacowania liczby nowych zachorowań na raka jelita grubego w kolejnych latach (2015-2019) wykorzystano dane z powyższej tabeli, dla których dopasowano linię trendu (równanie liniowe). Szczegóły kalkulacji znajdują się w dołączonym do niniejszej analizy kalkulatorze.

Rysunek 2. Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w latach 2005-2014 oraz linia trendu wykorzystana w prognozowaniu zapadalności w kolejnych latach

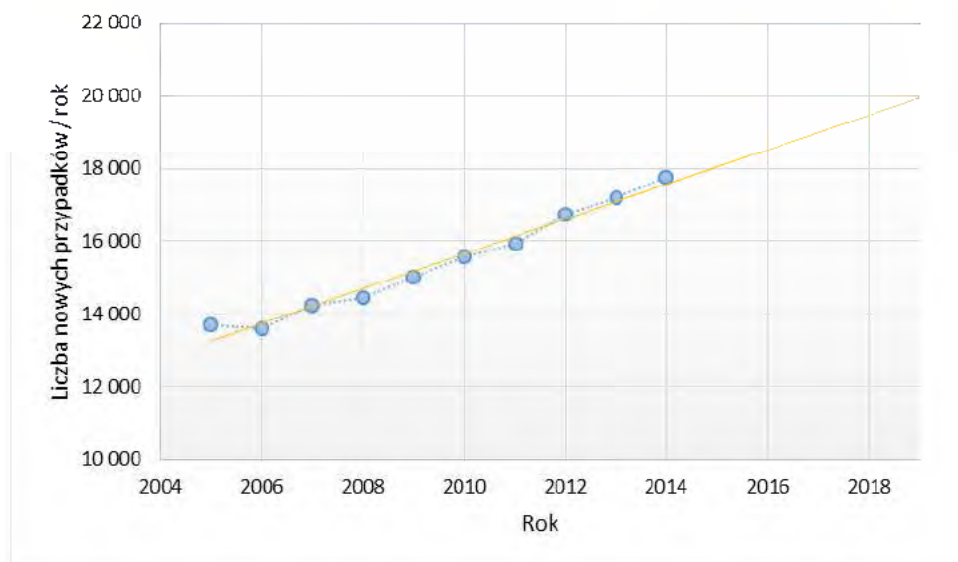


Tabela 3. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce

Rok	Liczba pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego (ICD-10 C18-C20)
2015	18 038
2016	18 515
2017	18 992
2018	19 470
2019	19 947

1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Avastin® w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml zawierający bewacyzumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [4]) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie);
- rozsiałym rakiem piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaxel lub w skojarzeniu z kapecytabiną; skojarzenie bewacyzumab+kapecytabina wskazane jest u pacjentów, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni);
- nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny);

- nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z erlotynibem);
- zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a);
- rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej:
 - w leczeniu pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (u pacjentów z zaawansowaną chorobą (stadium III B, III C i IV wg klasyfikacji FIGO));
 - z pierwszym nawrotem nowotworu wrażliwego na związki platyny u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF, w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną;
 - z nawrotem nowotworu opornego na związki platyny u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF, w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną dokсорubicyną;
- przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (u dorosłych pacjentek, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem).

Szczegółowe oszacowania wielkości populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi bewacyzumabu zostały przeprowadzone w dołączonym do niniejszej analizy kalkulatorze. Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono wartości oraz źródła danych parametrów wykorzystanych do oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Avastin® może zostać zastosowany.

Tabela 4. Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20	18 991	19 468	19 945	20 422	[14]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby					Wyniki badania ankietowego [50]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii					
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu					kalkulacje

Tabela 5. Rozsiały raki piersi – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50	19 378	19 875	20 372	20 869	[14]
Odsetek chorych nowodiagnozowanych w IV stopniu zaawansowania		19,5%			[49]

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Przeciwwskazania do stosowania bewacyzumabu		20,0%			[29]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C50 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	3 023	3 101	3 178	3 256	kalkulacje

Tabela 6. Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy raki płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34	22 568	22 815	23 061	23 307	[14]
Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca		80,0%			[36]
Postać zaawansowana (stadium IIIB lub IV)		75,0%			[39]
Chorzy w stanie ogólnym 0-1, tj. kwalifikujący się do leczenia		93,0%			[5]
Typ adenocarcinoma u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca		40,0%			[32]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	5 037	5 092	5 147	5 202	kalkulacje

Tabela 7. Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niepłaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z aktywującymi mutacjami w genie EGFR – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34	22 568	22 815	23 061	23 307	[14]
Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca		80,0%			[36]
Postać zaawansowana (stadium IIIB lub IV)		75,0%			[39]
Chorzy w stanie ogólnym 0-1, tj. kwalifikujący się do leczenia		93,0%			[5]
Typ adenocarcinoma u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca		40,0%			[32]
Częstość mutacji EGFR w cząsteczkach sygnałowych NSCLC		23,0%			[16]
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	1 159	1 171	1 184	1 196	kalkulacje

Tabela 8. Zaawansowany i (lub) rozsiały rak nerki – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C64	5 552	5 709	5 866	6 023	[14]
Odsetek chorych diagnozowanych w IV stadium choroby		30,0%			[53]
Odsetek chorych zdiagnozowanych w stadium innym niż IV, u których doszło do przerzutów		30,0%			[52]
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu		20,0%			[30]
Liczba pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	666	685	704	723	kalkulacje

Tabela 9. Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C48, C56, C57	4 169	4 223	4 278	4 332	[14]
Odsetek chorych w IIIB lub IIIC stadium zaawansowania		52,0%			[35]
Odsetek chorych w IV stadium zaawansowania		16,0%			
Chemioterapia karboplatyną i paklitakselem		71,0%			
Brak przeciwwskazania do bewacyzumabu		80,0%			
Odsetek pacjentów platynowrażliwych leczonych II linią leczenia		35,9%			[21]
Odsetek pacjentów platynoopornych leczonych II linią leczenia		29,6%			
Odsetek pacjentów platynoopornych leczonych III linią leczenia		13,8%			
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C48, C56, C57 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	4 255	4 311	4 367	4 423	kalkulacje

Tabela 10. Przetrwwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C53	2 606	2 543	2 479	2 416	[14]
Odsetek pacjentek z przetrwiałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy		33,03%			[34], kalkulacje

Parametr	Odsetek				Źródła danych
	2017	2018	2019	2020	
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C53 kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu	861	840	819	798	kalkulacje

Tabela 11. Podsumowanie – populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Odsetek			
	2017	2018	2019	2020
Populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	21 990	22 364	22 738	23 113

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z projektowanym programem lekowym [33], 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 $10,0 \text{ g/dl}$;
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 wnioskowana jest zgodna z wymienionymi powyżej kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego.

Zgodnie z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego populacja wskazana we wniosku o refundację obejmuje trzy grupy chorych wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową

Populacja	Interwencja	Warunki specyficzne dla subpopulacji	Pozostałe warunki
P1	BEV+FOLFIRI	wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną (pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby) pacjenci bez mutacji w genie KRAS i NRAS (RAS WT) lub pacjenci RAS WT z obecną mutacją BRAF	spełnienie pozostałych kryteriów włączenia do projektowanego programu lekowego wspólnych dla BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI
P2	BEV+FOLFOXIRI	wcześniejsze niestosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną	spełnienie pozostałych kryteriów włączenia do projektowanego programu lekowego wspólnych dla BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI
P3		obecna mutacja w genie BRAF	

Oszacowanie wielkości subpopulacji P1 przeprowadzono w następujących krokach, identyfikując:

- Liczbę pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym z udziałem oksaliplatyny,
- Odsetek pacjentów bez mutacji w genie KRAS i NRAS (RAS WT) oraz w genie BRAF,
- Odsetek pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF.

Oszacowanie wielkości subpopulacji P2 przeprowadzono w następujących krokach, identyfikując:

- Liczbę pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym bez udziału oksaliplatyny,
- Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF,

Oszacowanie wielkości subpopulacji P3 przeprowadzono w następujących krokach, identyfikując:

- Liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego,
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby,
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii),
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne,
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym,
- Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF.

Liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego w latach 2018-2019 oszacowano zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 1.3

W Stanowisku Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej [15] wskazano, że liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym wynosi 1 000 osób. Biorąc pod uwagę rok publikacji (2009) oraz fakt, iż autorzy dysponowali danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów z roku 2006, można przyjąć, że, w związku z ciągłym wzrostem zapadalności, wartość ta ulegnie zwiększeniu. W związku z powyższym założono, iż dla kolejnych lat nastąpi wzrost liczby pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym proporcjonalny w stosunku do wzrostu liczby nowych przypadków raka jelita grubego. Dodatkowo, za rok bazowy dla obliczeń przyjęty zostaje rok poprzedzający, aby uwzględnić fakt, że analizowana grupa nie obejmuje pacjentów nowo zdiagnozowanych. Przykładowo, dla roku 2018 liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym została oszacowana w następujący sposób:

*liczba nowych przypadków C18-C20 w roku 2017 * (liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym wskazana w publikacji Krzemieniecki 2009 / liczba nowych przypadków C18-C20 w roku 2006)*

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z rakiem jelita grubego (patrz Załącznik 5) oszacowano następujące parametry:

- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym z udziałem oksaliplatyny,
- Odsetek chorych z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym bez udziału oksaliplatyny,
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii)
- Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne.

Odsetek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jelita grubego będących w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym oszacowano w oparciu o wyniki publikacji Tarantino 2015 [44], w której wykorzystano dane z bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results* dla lat 1998-2009 (60,9%).

Odsetki chorych z obecną mutacją w genach BRAF, KRAS, NRAS przyjęto w oparciu o wyniki publikacji Peeters 2015 [31], prezentującej wyniki zbiorczej analizy trzech randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby. Chorobowość wynosi:

- 8,1% (95% CI: 6,7% - 9,6%) dla mutacji BRAF,
- 55,9% (95% CI: 53,9% - 57,9%) dla mutacji KRAS lub NRAS (suma łączna).

W ramach analizy wrażliwości testowano odsetki raportowane w innych publikacjach:

- Vaughn 2011 [48] (8,8% BRAF, 45,3% KRAS+NRAS),
- Basu 2014 [2] (9,6% BRAF, 48,1% KRAS+NRAS).

W tabeli poniżej zamieszczono wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem bewacyzumabu stosowanego w leczeniu I linii mCRC.

Tabela 13. Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Wartość średnia	Źródło	Wartości skrajne (min; max)	Źródła danych
Roczna liczba nowych przypadków C18-C20	19 470 (2018) 19 947 (2019)	KRN [14] + prognoza własna	-	-
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	■	Badanie ankietowe [50]	■	Badanie ankietowe [50]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii)	■	Badanie ankietowe [50]	■	Badanie ankietowe [50]

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Wartość średnia	Źródło	Wartości skrajne (min; max)	Źródła danych
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	■	Badanie ankietowe [50]	■	Badanie ankietowe [50]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym	60,9%	Tarantino 2015 [44]	50,7%-68,4%	Tarantino 2015 [44]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego z obecną mutacją w genie BRAF	8,1%	Peeters 2015 [31]	6,7%-9,6% Dodatkowo testowano wartości z Vaughn 2011 [48] i Basu 2014 [2]	Peeters 2015 [31]
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego z obecną mutacją w genach KRAS lub NRAS	55,9%	Peeters 2015 [31]	53,9%-57,9% Dodatkowo testowano wartości z Vaughn 2011 [48] i Basu 2014 [2]	Peeters 2015 [31]
Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym	1 395 (2018) 1 430 (2019)	Krzemieński 2009 [15] +obl. własne	-	-
Średni procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające we wczesnym stopniu zaawansowania (I-III) choroby i następnie wystąpiła u nich progresja (w stadium rozsiewu stwierdzono obecność przerzutów odległych, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, brak wcześniejszego leczenia systemowego, stan sprawności w stopniach 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO, wiek powyżej 18. roku życia), którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu	■	Badanie ankietowe [50]	■	Badanie ankietowe [50]
Średni procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające we wczesnym stopniu zaawansowania (I-III) choroby i następnie wystąpiła u nich progresja, kwalifikujących się do leczenia systemowego, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	■	Badanie ankietowe [50]	■	Badanie ankietowe [50]

Szacowaną roczną liczbę pacjentów w populacji docelowej w latach 2017-2019 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy.

Tabela 14. Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2017-2019: wariant podstawowy analizy

Parametr	Rok		
	2017	2018	2019
Populacja P1			
Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym	1 360	1 395	1 430
Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu	■	■	■
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu	■	■	■
Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	■	■	■

Parametr	Rok		
	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	■	■	■
Odsetek chorych z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS, BRAF		64,0%	
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS, BRAF	207	212	218
Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF		8,1%	
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z obecną mutacją w genie BRAF	47	48	49
Razem: liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS	254	260	267
Populacja P2			
Roczna liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym	1 360	1 395	1 430
Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu		■	
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, którzy otrzymają chemioterapię I linii w stadium rozsiewu	■	■	■
Odsetek pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną		■	
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	■	■	■
Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF		8,1%	
Liczba pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną z obecną mutacją w genie BRAF	57	58	60
Populacja P3			
Roczna liczba nowych przypadków C18-C20	18 992	19 470	19 947
Odsetek chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby		■	
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	■	■	■
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego		■	
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	■	■	■
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda		■	
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO	■	■	■
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym		60,9%	
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym	2 213	2 269	2 325

Parametr	Rok		
	2017	2018	2019
Odsetek chorych z obecną mutacją w genie BRAF		8,1%	
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym z obecną mutacją w genie BRAF	179	184	188
Razem (P1 + P2 +P3)			
Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację	490	502	515

1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Bewacyzumab w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z mutacją w genie NRAS lub KRAS jest refundowany w ramach programu lekowego od 01.07.2017, w związku z powyższym, biorąc pod uwagę datę wykonania niniejszej analizy wpływu na budżet brak jest publicznie dostępnych danych o liczbie pacjentów *obecnie* leczonych w programie.

Oprócz leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z mutacją w genie NRAS lub KRAS produkt leczniczy Avastin® jest refundowany w następujących programach lekowych [28]:

- Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20) – jako terapia drugiej linii w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX-4,
- Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

Zgodnie z danymi NFZ za rok 2016 leczenie bewacyzumabem otrzymało [25]:

- 1 236 osób w programie Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego.
- 789 osób w programie Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika.

Łącznie w 2016 roku produkt leczniczy Avastin® stosowało 2 025 pacjentów.

1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Avastin® [4];
2. docelowej, wskazanej we wniosku;
3. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 15. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów		
	2017	2018	2019
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	21 990	22 364	22 738
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	490	502	515
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	W 2016 roku 2 025 pacjentów otrzymało bewacyzumab, w ramach dwóch funkcjonujących programów lekowych, we wskazaniach innych niż wnioskowane		

W kolejnym rozdziale zaprezentowano kalkulację liczby pacjentów w populacji docelowej, w której stosowany będzie produkt leczniczy Avastin® w latach 2017-2019.

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz istniejący i nowy – dane wejściowe

Bieżące i przyszłe udziały w rynku schematów stosowanych w leczeniu I linii mCRC finansowanych z budżetu NFZ oszacowano na podstawie wskazań ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [50]. Rozpatrywano trzy subpopulacje:

1. P1: pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną,
2. P2: pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną,
3. P3: pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania.

W analizie przyjęto, że udziały w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego (2018, 2019) pozostaną bez zmian.

Odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały populacje bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF. W celu zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami, a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego, w ramach ankiety

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz istniejący

Schemat leczenia	Populacja (ogółem, bez podziału na występowanie / brak mutacji)		
	P1	P2	P3
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4,	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■

W kolejnej tabeli zaprezentowano oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w scenariuszu „nowym”.

Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz nowy

Schemat leczenia	Populacja (ogółem, bez podziału na występowanie / brak mutacji)		
	P1	P2	P3
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■

Należy pamiętać, że wyniki badania ankietowego mogą cechować się pewną dozą niepewności, a rzeczywisty udział terapii zależy od wielkości kontraktu danego ośrodka, co może wpływać na dostępność do terapii oraz liczbę pacjentów objętych leczeniem.

Szczegółowe wyniki badania ankietowego wraz z krótkim opisem sposobu kalkulacji danych wykorzystanych w bieżącym raporcie zostały zaprezentowane w Załączniku 5

1.4.2. Przejęcie rynku przez bewacyzumab

Średnie wielkości przejścia rynku przez bewacyzumab w poszczególnych subpopulacjach, przyjęte w analizie podstawowej przedstawione zostały w poprzednim podrozdziale. W tabeli poniżej dodatkowo zaprezentowano wartości minimalne i maksymalne, odpowiadające najniższemu i najwyższemu odsetkom wskazanym przez ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym [50].

Tabela 18. Przejęcie udziałów w rynku

Wariant	Populacja		
	P1	P2	P3
Wartość średnia	■	■	■
Wartość minimalna	■	■	■
Wartość maksymalna	■	■	■

Analizując wyniki badania ankietowego dla subpopulacji P1 należy podkreślić, że:

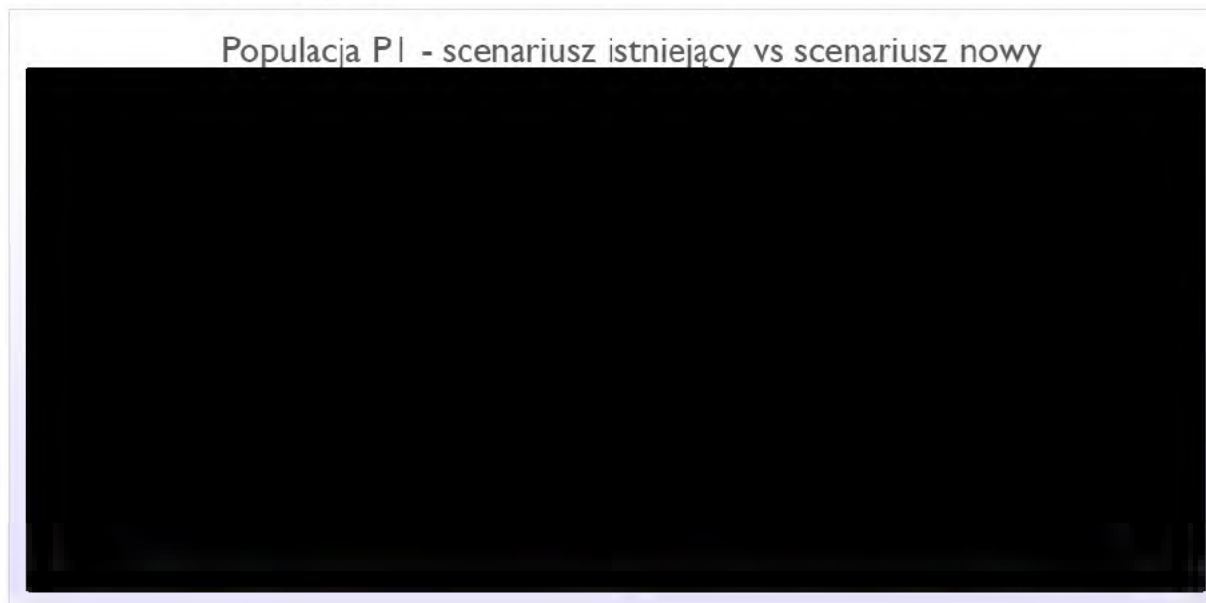
- Schemat BEV+FOLFIRI w scenariuszu nowym przejmie udziały w rynku wyłącznie schematu CET+FOLFIRI, co oznacza, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wnioskowana zmiana zapisów programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) [33] nie wpłynie na spadek liczby pacjentów leczonych w I linii wyłącznie chemioterapią, a także, że schemat CET+FOLFIRI nie będzie stosowany w grupie pacjentów z obecną mutacją BRAF,
- Przejęcie udziałów w rynku przez BEV+FOLFIRI od chemioterapii nastąpi w grupie chorych z mutacją w genie KRAS lub NRAS, wraz z wdrożeniem zapisów programu lekowego obowiązujących od 01.07.2017. W badaniu ankietowym, które zostało przeprowadzone w czerwcu 2017 roku, eksperci kliniczni wskazali również udziały w rynku w „stanie obecnym”, tj. sprzed wprowadzenia możliwości refundowanego leczenia cetyksymabem bądź bewacyzumabem w I linii: najczęściej stosowane było leczenie oparte na irynotekanie (na przykład FOLFIRI, XELIRI, IFL) – ■■■■■, schematy

z udziałem oksaliplatyny otrzymywało [REDAKTOWANE], schemat FOLFOXIRI [REDAKTOWANE], a pozostałe chemioterapeutyki (kapecytabina w monoterapii, LF4, LVFU2) – [REDAKTOWANE]. Z chwilą wprowadzenia obecnego programu lekowego protokół BEV+FOLFIRI przejmuje [REDAKTOWANE] leczonych wcześniej wyłącznie chemioterapią.

- Jeden z ekspertów wskazał, iż wnioskowana zmiana zapisów programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) [33] nie wpłynie na udziały w rynku. Istnieją zatem ośrodki, w których praktyka kliniczna pozostanie bez zmian w warunkach scenariusza nowego.

Graficzna ilustracja udziałów w rynku w populacji P1 została przedstawiona poniżej.

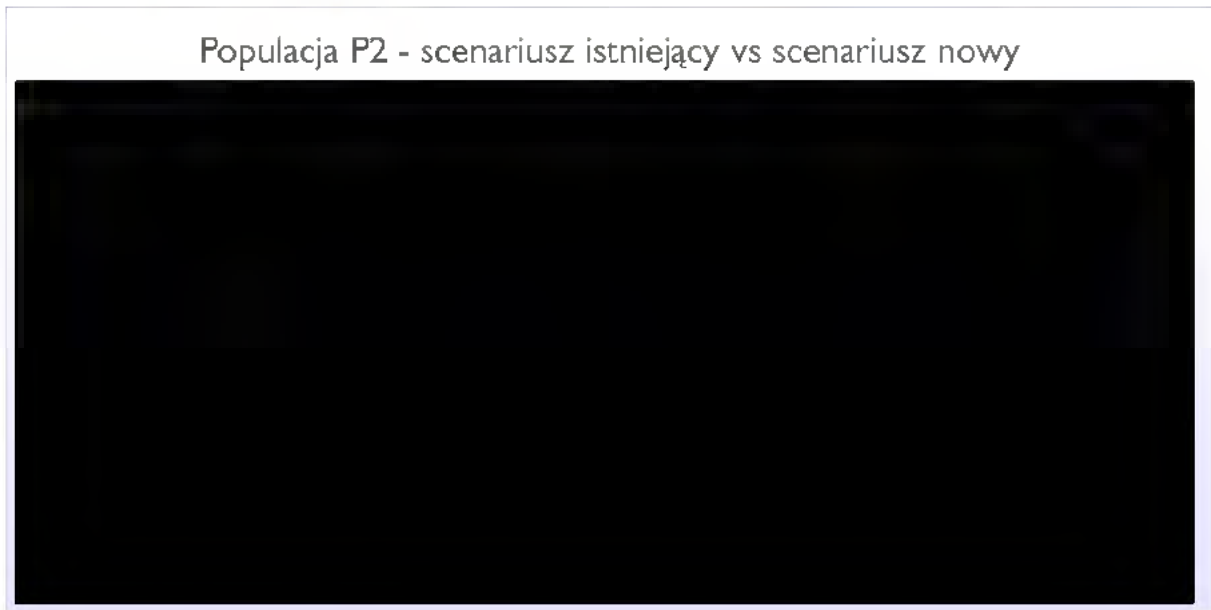
Wykres 1. Udziały w rynku w populacji P1



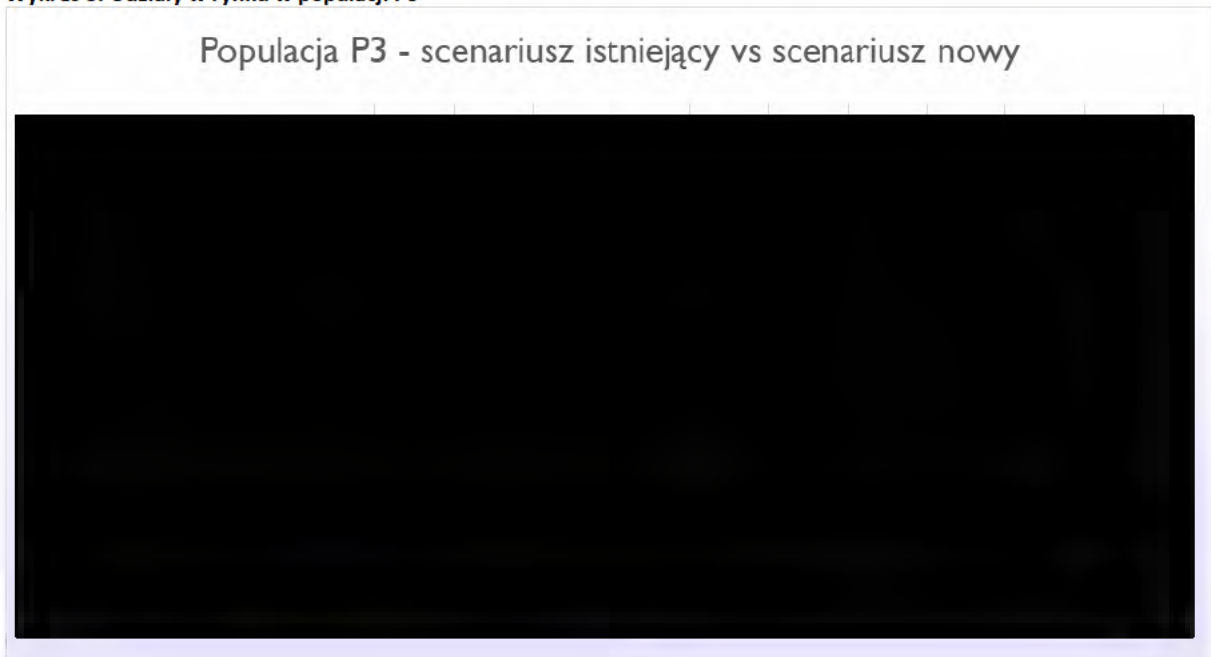
Pamiętając, iż odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały populacje bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF, analizując wyniki dla subpopulacji P2 i P3 należy stwierdzić, że dla przyjętego w analizie średniego odsetka chorych z obecnością mutacji BRAF (8,1%), schemat BEV+FOLFOXIRI według ekspertów klinicznych [REDAKTOWANE]

Porównanie udziałów w rynku w populacjach P2 i P3 dla warunków scenariusza istniejącego i nowego zaprezentowano poniżej.

Wykres 2. Udziały w rynku w populacji P2



Wykres 3. Udziały w rynku w populacji P3



1.4.3. Udziały w rynku: populacja wnioskowana

Odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały populację bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF. W celu zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami, a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego, w ramach ankiety eksperci [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Znając udziały w rynku, wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego (bez podziału na grupy pacjentów wyodrębnione w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji), przeprowadzono obliczenia w celu wyznaczenia tych udziałów w zależności od występowania lub braku poszczególnych mutacji. Mając na uwadze zapisy obowiązującego i wnioskowanego programu lekowego, a także wyniki badania ankietowego przyjęto, że:

- Schemat BEV+FOLFIRI po rozszerzeniu kryteriów włączenia do programu lekowego według wskazań ekspertów przejmie udziały wyłącznie terapii CET+FOLFIRI, zatem w scenariuszu nowym stosowany będzie w populacji bez mutacji KRAS, NRAS, BRAF,
- Schemat CET+FOLFIRI zgodnie z zapisami programu lekowego może być stosowany wyłącznie w grupie bez mutacji KRAS, NRAS, BRAF (scenariusze nowy i istniejący), dlatego udziały w rynku CET+FOLFIRI w tej grupie wyznaczono w odniesieniu do wielkości omawianej subpopulacji [REDACTED]
- Schemat BEV+FOLFOXIRI zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego może być stosowany wyłącznie w grupie z mutacją BRAF (scenariusz nowy), dlatego udziały w rynku BEV+FOLFOXIRI w tej grupie wyznaczono w odniesieniu do wielkości omawianej subpopulacji [REDACTED]
- Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii w subpopulacjach są proporcjonalne do odsetków podanych przez ekspertów klinicznych bez podziału na grupy w zależności od występowania lub braku mutacji i zostają skalkulowane po wcześniejszym oszacowaniu odsetków pacjentów leczonych schematami BEV+FOLFIRI, BEV+FOLFOXIRI, CET+FOLFIRI.

Szczegółowe obliczenia zawiera arkusz kalkulacyjny MS Excel dołączony do bieżącej analizy.

Poniżej zaprezentowano oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego dla wyróżnionych subpopulacji odpowiadających populacji docelowej (z wyłączeniem grupy pacjentów zdiagnozowanych w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których stosowano wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z obecnością mutacji BRAF – w populacji tej, zgodnie z wynikami badania ankietowego brak jest różnic pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym, zatem może zostać ona pominięta przy wyznaczaniu kosztu inkrementalnego).

Tabela 19. Udziały w rynku, populacja docelowa – scenariusz istniejący

Schemat leczenia	Populacja		
	P1 (wyłącznie KRAS/NRAS/BRAF wild-type)	P2 (BRAF+)	P3 (BRAF+)
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
FOLFOXIRI (oksaliplatyna&irynotekan)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4,	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CETUKSYMAB+FOLFIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20. Udziały w rynku, populacja docelowa – scenariusz nowy

Schemat leczenia	Populacja		
	P1 (wyłącznie KRAS/NRAS/BRAF wild-type)	P2 (BRAF+)	P3 (BRAF+)
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4,	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	67,5%	71,9%
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■

1.4.4. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami

Opierając się na danych przedstawionych w rozdziałach wyznaczono liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w warunkach scenariusza istniejącego i nowego w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 21. Prognozowana liczba pacjentów w latach 2018-2019

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2018	2019	2018	2019
Populacja P1				
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■	■
Populacja P2				
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■	■
FOLFOXIRI (oksalipatyna&irynotekan)	■	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■	■

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2018	2019	2018	2019
Populacja P3				
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX)	■	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	■	■	■	■
FOLFOXIRI (oksaliplatyna&irynotekan)	■	■	■	■
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■	■

1.5. Koszty

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

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty substancji czynnych,
- Koszty podania chemioterapii,
- Koszty diagnostyki i monitorowania,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [28]) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia [57-64] zgodnie z przyjętą perspektywą analizy, przy czym do wyceny świadczeń związanych z podaniem chemioterapii, diagnostyką i monitorowaniem oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych wykorzystano taryfikatory opłat NFZ wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.

1.5.1. Koszty substancji czynnych

Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zacerpnięto:

- W wariantcie bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. [28],
- W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z komunikatów DGL NFZ [23, 24] oraz na podstawie zapisu obowiązującego RSS dla bewacyzumabu udostępnionego przez Roche Polska (dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorcy w rozumieniu art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.)).

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.

1.5.1.1. Produkt leczniczy Avastin®

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [28] 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 wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [28].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.5.1.2. Pozostałe substancje stosowane w leczeniu I linii mCRC

Substancja czynna cetuksymab jest refundowana 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 [28].

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w leczeniu mCRC oszacowano w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [28] i aktualny komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 05.2016-04.2017 [23, 24]. W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione w analizie koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii mCRC.

Tabela 24. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia 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	0,126
Fluorouracyl	0,015	0,013
Irynotekan	1,499	0,492
Oksaliplatyna	0,725	0,381
Kapecytabina	0,009	0,004
Cetyksymab	8,959	8,895

1.5.1.3. 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 [28] a także projektowanego programu lekowego [33]) oraz FOLFOXIRI (zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [33]). 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.

Tabela 25. 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]	■	■

*przy założeniu średniej masy ciała pacjenta powyżej 61 lat na podstawie [51] (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 [28, 33].

Tabela 26. 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	kwask folinowy	200	14	2	664,72	302,05
	fluorouracyl	1 000		2		
	iryntekan	180		1		
FOLFOXIRI	kwask folinowy	200	14	1	710,96	331,04
	fluorouracyl	3 200		1		
	iryntekan	165		1		
	oksaliplatyna	85		1		

Zgodnie z zapisami programu lekowego [28, 33] obliczony koszt schematu FOLFIRI jest identyczny dla terapii skojarzonej CET+FOLFIRI.

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

Tabela 27. 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	■	■

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

Tabela 28. Kalkulacja kosztów pozostałych schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC na cykl

Schemat	Substancja	Dawkowanie [mg/m ²]	Długość cyklu	Liczba podań/cykl	Koszt całkowity/cykl		Źródło
					Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)	
CAPEOX (XELOX)	kapecytabina	1 000	21	28	622,57	285,38	Saltz 2008 [40]
	oksalipłatyna	130		1			
KAPECTABINA	kapecytabina	1 250	21	28	563,09	243,67	Tebbutt 2010 [45]
	irynotekan	250	21	1	1 134,98	419,50	
LF4	kwask folinowy	100	14	1	67,81	56,98	Stomian 2014 [41]
	fluorouracyl	1 400		1			
IFL	kwask folinowy	20		4			Hurwitz 2004 [11]
	fluorouracyl	500	42	4	1 447,55	516,11	
	irynotekan	125		4			
	kwask folinowy	400		1			
FOLFOX-6	fluorouracyl	2 800	14	1	306,48	218,96	National Cancer Institute [26]
	oksalipłatyna	85		1			
	kwask folinowy	200	14	2	171,88	140,36	
LVFU2	fluorouracyl	1 000		2			de Gramont 2000 [7]
	kwask folinowy	400	14	1	686,80	321,50	
FOLFIRI	irynotekan	180		1			Fuchs 2007 [9]
	fluorouracyl	2 800	14	1			
	kwask folinowy	400		2			
FOLFOX-4	fluorouracyl	1 000	14	2	401,07	291,22	de Gramont 2000 [7]
	oksalipłatyna	85		1			
	kwask folinowy	400		2			

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Schemat	Substancja	Dawkowanie [mg/m ²]	Długość cyklu	Liczba podań/cykl	Koszt całkowity/cykl		Źródło
					Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)	
FOLFOXIRI	kwas folinowy	200		1			
	fluorouracyl	3 200	14	1	710,96	331,04	Falcone 2007 [8]
	irinotekan	165		1			
	oksalipłatyna	85		1			
CET + FOLFIRI (pierwszy cykl)	cetuksymab	400		1			
		250		1			
	kwas folinowy	200	14	2	11 301,70	10 863,74	Program lekowy [28, 33]
	fluorouracyl	1 000		2			
	irinotekan	180		1			
CET + FOLFIRI (kolejne cykle)	cetuksymab	250		2			
	kwas folinowy	200	14	2	8 847,02	8 426,42	Program lekowy [28, 33]
	fluorouracyl	1 000		2			
	irinotekan	180		1			

1.5.1.4. Koszty całkowite schematów leczenia

Średnią liczbę zastosowanych cykli chemioterapii dla poszczególnych schematów leczenia skalkulowano na podstawie median czasu do progresji choroby (*Progression Free Survival* lub *Time to Progression*), zaczerpniętych z badań klinicznych, skorygowanych następnie o czas stosowania chemioterapii. Zgodnie z publikacją Lee 2012 [17], 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. W oszacowaniach czasu terapii przyjęto powyższą zależność dla wszystkich uwzględnionych w analizie schematów. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej. Dysponując danymi o całkowitej liczbie otrzymanych cykli terapii oraz koszcie na cykl oszacowano koszt całkowity terapii.

Zgodnie z wynikami próby klinicznej FIRE3 [10], dla punktu końcowego PFS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami BEV+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI, zatem w analizie przyjęto medianę przeżycia bez progresji dla schematu CET+FOLFIRI równą wartości tej mediany dla schematu BEV+FOLFIRI.

Tabela 29. Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych schematów leczenia przypadająca na pacjenta

Schemat leczenia	Mediana czasu do progresji [miesiące]	Źródła danych	Długość leczenia w praktyce [dni]	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli	Koszt całkowity terapii [PLN]	
						Wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ)	Wariant z RSS (Komunikat DGL)
FOLFIRI	7,6	Fuchs 2007 [9]	185	14,0	13,2	9 072,35	4 246,90
FOLFOX-4	7,7	Cassidy 2008 [3]	187	14,0	13,4	5 367,61	3 897,52
CAPEOX (XELOX)	7,3	Cassidy 2008 [3]	178	21,0	8,5	5 266,12	2 413,98
KAPECYTABINA	5,7	Tebbutt 2010 [45]	139	21,0	6,6	3 719,08	1 609,38
XELIRI	7,6	Davidov 2010 [6]	185	21,0	8,8	9 995,00	3 694,23
FOLFOXIRI	9,8	Falcone 2007 [8]	238	14,0	17,0	12 110,10	5 638,64
LF4	6,2	Założono jak dla LVFU2	151	14,0	10,8	730,77	614,02
IFL	6,2	Hurwitz 2004 [11]	151	42,0	3,6	5 199,70	1 853,89
FOLFOX-6	8,0	Tournigand 2005 [46]	195	14,0	13,9	4 261,58	3 044,56
LVFU2	6,2	de Gramont 2000 [7]	151	14,0	10,8	1 852,18	1 512,58
BEV+FOLFIRI	10,2	FIRE3 [10]	248	14,0	17,7	█	█
BEV+FOLFOXIRI	12,1	TRIBE [19]	294	14,0	21,0	█	█
CET+FOLFIRI	10,2	FIRE3 [10]	248	14,0	17,7	159 299,63	151 825,79

1.5.1. 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 kapacytabina 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 odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego [59]. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem pozostałych schematów chemioterapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu [61].

Tabela 30. Koszt jednostkowy podania chemioterapii

Schemat leczenia	Tryb podania leku	Koszt jednostkowy [PLN]	Uwagi
Z udziałem BEV, CET	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	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

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

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 wlewnych (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. Szczegóły kalkulacji średniej liczby cykli chemioterapii przypadających na pacjenta przedstawiono w rozdziale 1.5.1.3.

Tabela 31. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta

Schemat leczenia	Liczba osobodni/cykl*	Koszt podania/cykl [PLN]*	Średnia liczba cykli	Całkowity koszt podania/pacjenta [PLN]
CAPEOX (XELOX)	1	378,56	8,5	3 202,14
KAPECYTABINA	1	108,16	6,6	714,37
XELIRI	1	378,56	8,8	3 333,73
LF4	2+1	1 081,60	10,8	11 655,53
IFL	4**	1 514,24	3,6	5 439,25
FOLFOX-6	2+1	1 081,60	13,9	15 039,39
LVFU2	2+1	1 081,60	10,8	11 655,53
FOLFIRI	2+1	1 081,60	13,2	14 287,42
FOLFOX-4	2+1	1 081,60	13,4	14 475,41
FOLFOXIRI	3	1 081,60	17,0	18 423,25
CET+FOLFIRI	(2+1) oraz 1	1 460,16	17,7	25 886,55
BEV+FOLFIRI	2+1	973,44	17,7	17 257,70
BEV+FOLFOXIRI	3	973,44	21,0	20 472,37

* 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

**4 podania (raz w tygodniu przez 4 tygodnie), koszt: 4 × koszt hospitalizacji jednego dnia

1.5.2. 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 [60], natomiast diagnostyki i monitorowania pozostałych schematów (wyłącznie chemioterapia) w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [62].

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego [28] 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 [28] 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 badanie 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. [28]

Z kolei monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem polega na wykonywaniu następujących badań [28]:

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 [28]. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

W projektowanym programie lekowym [33] 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 konieczność potwierdzenia 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 [64]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń realizowanych dla bewacyzumabu i cetuksymabu, w ramach których finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

Tabela 32. Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu i cetuksymabu

Nazw świadczenia (kod świadczenia)	Koszt świadczenia [PLN]	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: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub	[60]
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (cetuksymab) (5.08.08.0000007)	4 056,00	- rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1)	

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 [65] realizacja świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (Tabela 30. 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, 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 nie zawierającymi bewacyzumabu bądź cetyksymabu. 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 wykonywanie 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 [65] (średnio co 1,5 miesiąca).

Tabela 33. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Nazw świadczenia (kod świadczenia)	Koszt świadczenia [PLN]	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	[62]

Diagnostyka w programie lekowym rozliczana jest proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie (patrz Tabela 32). Z uwagi na powyższe rozliczenie świadczenia związanego z diagnostyką oparto o średnią liczbę cykli leczenia (szczegóły przedstawiono w Tabeli 29). W kalkulacjach uwzględniono część roku, w której pacjent był leczony w ramach programu lekowego lub w ramach chemioterapii. 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 34. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta

Schemat leczenia	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń na pacjenta	Łączny koszt/pacjenta [PLN]
CAPEOX (XELOX)	270,40	3,89	1 052,76
KAPECYTABINA	270,40	3,04	822,02
XELIRI	270,40	4,05	1 096,02
LF4	270,40	3,31	894,12
IFL	270,40	3,31	894,12
FOLFOX-6	270,40	4,27	1 153,71
LVFU2	270,40	3,31	894,12
FOLFIRI	270,40	4,05	1 096,02
FOLFOX-4	270,40	4,11	1 110,44
FOLFOXIRI	270,40	5,23	1 413,29
CET+FOLFIRI	4 056,00	0,68	2 758,08
BEV+FOLFIRI	2 433,60	0,68	1 654,85
BEV+FOLFOXIRI	2 433,60	0,81	1 963,10

1.5.2.1. 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 [10] 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 [10] 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 [66], 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 wyłącznie 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 [66], 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 [20, 42, 8] jak i BEV+FOLFOXIRI z BEV+FOLFIRI [19]) 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 [8], biegunka, łysienie, zaburzenia neurosensoryczne [42] oraz na ramieniu BEV+FOLFOXIRI – neutropenia, biegunka, neuropatia obwodowa, zapalenie jamy ustnej [19]), 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.

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

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów	Źródło
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX [XELOX])	57,1%	Zhang 2015 [66] + obliczenia własne
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	57,1%	Zhang 2015 [66] + obliczenia własne
FOLFOXIRI (oksaliplatyna&irynotekan)	67,4%	Założenie własne
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	57,1%	Zhang 2015 [66] + obliczenia własne
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	67,4%	FIRE3 [10]
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	67,4%	Założenie własne

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów	Źródło
CETUKSYMAB+FOLFIRI	67,4%	FIRE3 [10]

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 36. Zdarzenia niepożądane: koszt jednostkowy

Nazw świadczenia (kod świadczenia)	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Choroby jelita grubego (5.51.01.0006036)	2 596,00	[63]

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

Tabela 37. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN]

Schemat leczenia	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]
Schematy z udziałem oksaliplatyny (FOLFOX-4, FOLFOX-6, CAPEOX [XELOX])	1 482,32
schematy z udziałem irynotekanu (FOLFIRI, XELIRI, IFL)	1 482,32
FOLFOXIRI (oksalipiatyna&irynotekan)	1 749,70
inne schematy chemioterapii (kapecytabina [monoterapia], LF4, LVFU2)	1 482,32
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	1 749,70
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	1 749,70
CETUKSYMAB+FOLFIRI	1 749,70

1.5.2.2. Zestawienie kosztów

W analizie założono, że

- koszt schematów chemioterapii z udziałem oksaliplatyny jest równy kosztowi schematu FOLFOX-4,
- koszt schematów chemioterapii z udziałem oksaliplatyny jest równy kosztowi schematu FOLFIRI,
- koszt schematów chemioterapii zaliczonych do kategorii „inne” jest równy kosztowi stosowania kapecytabiny w monoterapii.

W ramach analizy wrażliwości użytkownik może, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy, testować odmienne warianty, w których dla poszczególnych wymienionych powyżej grup, jako domyślny zostanie przyjęty koszt innego schematu (na przykład dla chemioterapii z udziałem oksaliplatyny zamiast FOLFOX-4 – FOLFOX-6 bądź CAPEOX).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przypadające na pacjenta. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ.

Tabela 38. Zestawienie kosztów przypadających na na pacjenta – scenariusz „istniejący” i „nowy”

Schemat leczenia	Koszty substancji czynnych [PLN]	-> w tym bewacyzumabu [PLN]	Koszty podania leków [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	Razem [PLN]
Wariant z instrumentem dzielenia ryzyka						
Schematy z udziałem oksaliplatyny	3 897,52	0,00	14 475,41	1 110,44	1 482,32	20 965,70
Schematy z udziałem irynotekanu	4 246,90	0,00	14 287,42	1 096,02	1 482,32	21 112,66
FOLFOXIRI	5 638,64	0,00	18 423,25	1 413,29	1 749,70	27 224,88
Inne schematy chemioterapii	1 609,38	0,00	714,37	822,02	1 482,32	4 628,08
BEV+FOLFIRI	██████	██████	17 257,70	1 654,85	1 749,70	██████
BEV+FOLFOXIRI	██████	██████	20 472,37	1 963,10	1 749,70	██████
CET+FOLFIRI	151 825,79	0,00	25 886,55	2 758,08	1 749,70	182 220,12
Wariant bez instrumentu dzielenia ryzyka						
Schematy z udziałem oksaliplatyny	5 367,61	0,00	14 475,41	1 110,44	1 482,32	22 435,78
Schematy z udziałem irynotekanu	9 072,35	0,00	14 287,42	1 096,02	1 482,32	25 938,11
FOLFOXIRI	12 110,10	0,00	18 423,25	1 413,29	1 749,70	33 696,34
Inne schematy chemioterapii	3 719,08	0,00	714,37	822,02	1 482,32	6 737,78
BEV+FOLFIRI	██████	██████	17 257,70	1 654,85	1 749,70	██████
BEV+FOLFOXIRI	██████	██████	20 472,37	1 963,10	1 749,70	██████
CET+FOLFIRI	159 299,63	0,00	25 886,55	2 758,08	1 749,70	189 693,96

1.6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w ramach I linii w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2018-2019. Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (dolączonym do bieżącej analizy). Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

1.6.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużytych mg bewacyzumabu w pierwszym oraz drugim roku analizy.

Tabela 39. Liczba zużytych mg produktu leczniczego Avastin®

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2018	2019	2018	2019
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	0,00	0,00	194 572,81	199 460,93
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	0,00	0,00	1 331 569,05	1 364 389,78

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
RAZEM	0,00	0,00	1 526 141,85	1 563 850,71

1.6.2. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, w ramach I linii leczenia. W bieżącym wariantcie uwzględniono instrument dzielenia ryzyka wnioskowany dla produktu leczniczego Avastin®.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wydatki płatnika publicznego - scenariusz „istniejący” [PLN]		Wydatki płatnika publicznego - scenariusz „nowy” [PLN]	
	2018	2019	2018	2019
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	█	█	████████	████████
Koszty pozostałych leków	28 719 370	29 440 445	24 914 498	25 539 726
Koszt związany z podaniem chemioterapii	7 872 278	8 068 683	9 045 155	9 270 357
Koszty diagnostyki i monitorowania	789 901	809 625	910 720	933 407
Koszty leczenia działań niepożądanych	725 361	743 415	768 874	788 000

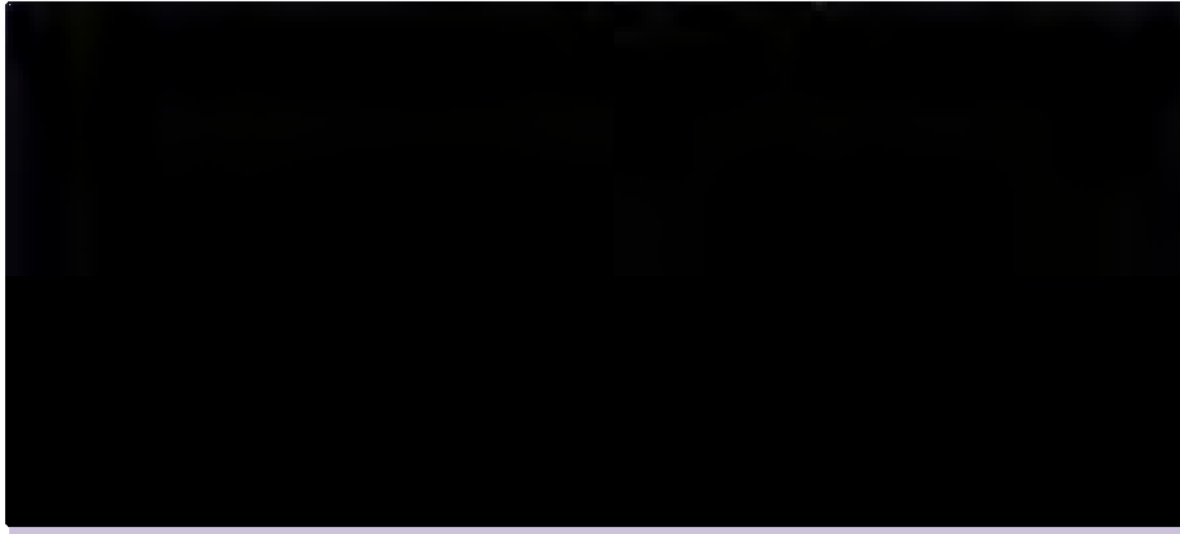
Parametr	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ [PLN]	
	2018	2019
Koszty całkowite	████████	████████
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	12 056 521	12 354 421
Koszty pozostałych leków	-3 804 873	-3 900 719
Koszt związany z podaniem chemioterapii	1 172 877	1 201 674
Koszty diagnostyki i monitorowania	120 819	123 782
Koszty leczenia działań niepożądanych	43 512	44 585

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (o grupie chorych bez mutacji w genach RAS) w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) ██████████ w 2018 r. oraz ██████████ w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, z uwzględnieniem RSS, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”: wariant z uwzględnieniem RSS

Koszty całkowite oraz inkrementalne [PLN]



1.6.1. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, w ramach I linii leczenia. W bieżącym wariantcie nie uwzględniono instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wydatki płatnika publicznego - scenariusz „istniejący” [PLN]		Wydatki płatnika publicznego - scenariusz „nowy” [PLN]	
	2018	2019	2018	2019
Koszty całkowite				
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)				
Koszty pozostałych leków	31 030 041	31 808 771	27 958 892	28 659 842
Koszt związany z podaniem chemioterapii	7 872 278	8 068 683	9 045 155	9 270 357
Koszty diagnostyki i monitorowania	789 901	809 625	910 720	933 407
Koszty leczenia działań niepożądanych	725 361	743 415	768 874	788 000

Parametr	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne NFZ [PLN]	
	2018	2019
Koszty całkowite		
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	20 421 609	20 826 199
Koszty pozostałych leków	-3 071 149	-3 148 929
Koszt związany z podaniem chemioterapii	1 172 877	1 201 674
Koszty diagnostyki i monitorowania	120 819	123 782

Koszty leczenia działań niepożądanych	43 512	44 585
---------------------------------------	--------	--------

W przypadku rozszerzenia refundacji bewacyzumabu (Avastin®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami w ramach programu lekowego roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) [redacted] w 2018 r. oraz [redacted] w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzną prezentację wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w latach 2018-2019, bez uwzględnienia RSS, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”: wariant bez uwzględnienia RSS

Koszty całkowite oraz inkrementalne [PLN]



1.6.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy. Testowano następujące warianty:

Tabela 42. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	[redacted]	[redacted]
2	Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	[redacted]	[redacted]
3	Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	[redacted]	[redacted]
4	Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	[redacted]	[redacted]
5	Minimalna wartość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	[redacted]	[redacted]

Nr	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
6	Maksymalna wielkość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	■	■
7	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji: Vaughn 2011	■	■
8	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji: Basu 2014	■	■
9	Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość średnia; P1)	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość minimalna; P1)
10	Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość średnia; P1)	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość maksymalna; P1)
11	Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość średnia; P2 i P3)	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość minimalna; P2 i P3)
12	Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość średnia; P2 i P3)	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 18 (wartość maksymalna; P2 i P3)
13	Scenariusz minimalny	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 13, kolumna „Wartość średnia”	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 13, kolumna „Wartości skrajne” (min)*
14	Scenariusz maksymalny	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 13, kolumna „Wartość średnia”	Wykorzystane parametry przedstawiono w Tabela 13, kolumna „Wartości skrajne” (max)*

*z zastrzeżeniem, że w scenariuszu minimalnym wykorzystano maksymalną wartość dla odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną, a w scenariuszu maksymalnym minimalną wartość dla tego parametru

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej. Koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ [23, 24] i dane Wnioskodawcy (wariant z RSS) lub Obwieszczenie Ministra Zdrowia [28] (wariant bez RSS).

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozszewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozszewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji: Vaughn 2011	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Odszetek pacjentów z obecnością mutacji: Basu 2014	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Maksymalna wartość odsetka pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego (chemioterapia I linii), u których jest niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO, w wieku powyżej 18. roku życia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wartość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozszewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość odsetka pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozszewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji: Vaughn 2011	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów z obecnością mutacji: Basu 2014	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Minimalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Maksymalna wielkość przejęcia udziałów w rynku przez schemat BEV+FOLFOXIRI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

1.6.3. Wpływ projektowanych zmian w programie lekowym na łączne wydatki płatnika publicznego na bewacyzumab w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego

Produkt leczniczy Avastin® refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” również w II linii leczenia mCRC (podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX-4) [28, 33]. Zgodnie z zapisami obecnego jak i projektowanego programu lekowego schemat BEV+FOLFOX-4 może być stosowany:

- wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali bewacyzumabu leku podczas pierwszej linii leczenia,
- w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu,
- do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatinę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).

Zgodnie z powyższymi zapisami stosowanie schematu BEV+FOLFOX-4 jest wykluczone u chorych, którzy wcześniej otrzymali oksaliplatinę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, zatem zmiany w leczeniu tej grupy pacjentów w scenariuszu nowym nie wpłyną na wzrost/spadek liczby leczonych bewacyzumabem w II linii. Analizie poddano pozostałe subpopulacje nie stosujące oksaliplatinę podczas adjuwantowej chemioterapii, tj. nowo zdiagnozowanych chorych w IV stopniu zaawansowania choroby oraz pacjentów zdiagnozowanych w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby.

Biorąc pod uwagę dwa pozostałe kryteria wymienione w programie lekowym, schemat BEV+FOLFOX-4 mogą otrzymać pacjenci, którzy w pierwszej linii stosowali:

- Chemioterapię opartą na irynotekanie,
- Schemat FOLFOXIRI,
- Schemat CET+FOLFIRI.

Potencjalna liczba pacjentów, u których może zostać zastosowany bewacyzumab w II linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym została zaprezentowana w tabeli poniżej. W oparciu o wyniki kalkulacji oszacowano inkrementalną liczbę chorych, którzy będą kwalifikować się do terapii II linii BEV+FOLFOX-4.

Tabela 45. Inkrementalna liczba pacjentów, którzy w II linii leczenia mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4 (I)

Schemat leczenia	2018			2019		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
Pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatiną (BRAF+)						
Schematy z udziałem oksaliplatinę	■	■	■	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu	■	■	■	■	■	■
FOLFOXIRI	■	■	■	■	■	■
inne schematy chemioterapii	■	■	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■

Schemat leczenia	2018			2019		
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Różnica
Pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania choroby (BRAF+)						
Schematy z udziałem oksaliplatyny	■	■	■	■	■	■
schematy z udziałem irynotekanu	■	■	■	■	■	■
FOLFOXIRI	■	■	■	■	■	■
inne schematy chemioterapii	■	■	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■
BEWACYZUMAB+FOLFOXIRI	■	■	■	■	■	■
CETUKSYMAB+FOLFIRI	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■
RAZEM: Pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną + pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania choroby						
Suma	■	■	■	■	■	■

Wprowadzenie projektowanych zmian w zapisach programu lekowego spowoduje zmniejszenie się liczby pacjentów, którzy w II linii leczenia będą mogli otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4 ■■■■■ w 2018 roku oraz ■■■■■ w 2019 roku.

W celu uzyskania faktycznej liczby pacjentów, którzy rozpoczną terapię II linii, uzyskane powyżej wartości należy skorygować o odsetek zgonów w trakcie terapii I linii oraz odsetek pacjentów z progresją choroby, otrzymujących leczenie II linii (część chorych po wystąpieniu progresji skierowana zostanie wyłącznie do leczenia paliatywnego). Parametry te przyjęto na podstawie wyników badania FIRE3 dla populacji *RAS-wild type* (publikacja Modest 2015 [22]).

Tabela 46. Skorygowana inkrementalna liczba pacjentów, którzy w II linii leczenia mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4

Parametr	Wartość	
Odsetek zgonów w trakcie terapii I linii	■■■■■	
Odsetek pacjentów z progresją choroby, którzy nie otrzymają leczenia aktywnego	■■■■■	
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie aktywne po progresji choroby w stosunku do wszystkich chorych rozpoczynających leczenie I linii	■■■■■	
Skorygowana inkrementalna liczba pacjentów, którzy w II linii leczenia mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4	2018 rok	■
	2019 rok	■

Średni koszt terapii bewacyzumabem stosowanym w II linii leczenia mCRC przypadający na pacjenta oszacowano na podstawie Sprawozdania NFZ za IV kwartał 2016 roku [25], raportującego dane o całkowitej liczbie rozliczonych mg bewacyzumabu oraz liczbie osób leczonych w ramach programu lekowego w 2016 roku (patrz Załącznik 4).

Tabela 19. Średni koszt terapii bewacyzumabem w II linii leczenia mCRC

Scenariusz	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem	Średnia liczba mg/osobę	Koszt ważony za 1 mg [PLN]	Koszt/pacjenta [PLN]
Wariant z RSS					
Wariant bez RSS					

Zakładając, że 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w II linii otrzyma schemat BEV+FOLFOX-4, inkrementalne oszczędności płatnika publicznego związane z wprowadzeniem projektowanych zmian w zapisach programu lekowego (dotyczących I linii leczenia) kształtować się będą następująco:

Tabela 47. Koszty inkrementalne terapii bewacyzumabem – II linia leczenia

Scenariusz	Rok	
	2018	2019
Wariant z RSS		
Wariant bez RSS		

W przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do stosowania schematu BEV+FOLFOX-4 w II linii. Zmniejszenie populacji w programie lekowym dla II linii przyniesie w latach 2018-2019

1.6.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

W celu oszacowania aktualnych (2017 rok) wydatków płatnika publicznego na leczenie I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, wykorzystano odpowiedzi ekspertów udzielone w ramach badania ankietowego, odnoszące się do udziałów w rynku sprzed 01.07.2017, tj. sytuacji w której bewacyzumab i cetuksymab nie były finansowane z środków płatnika publicznego w leczeniu I linii. Dla pierwszych sześciu miesięcy 2017 roku przyjęto stan sprzed 01.07.2017, natomiast dla pozostałych sześciu udział w rynku występujące w scenariuszu istniejącym (dlatego w wynikach występują koszty refundacji bewacyzumabu). Należy dodać, że jest to podejście konserwatywne, gdyż w warunkach polskich kontraktowanie świadczeń zgodnie z nowymi zapisami programu lekowego i faktyczne rozpoczęcie terapii jest opóźnione w stosunku do wejścia w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia zawierającego zmiany w danym programie lekowym.

W tabeli poniżej zaprezentowano aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Szczegółowe kalkulacje zostały przeprowadzone w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

Tabela 48. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie I linii zaawansowanego raka jelita grubego

Parametr	Koszty [PLN]	
	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Koszty całkowite	22 823 034	24 860 690
Koszt bewacyzumabu (Avastin®)	0	0
Koszty pozostałych leków	14 864 194	16 901 850

Parametr	Koszty [PLN]	
	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Koszt związany z podaniem chemioterapii	6 653 404	6 653 404
Koszty diagnostyki i monitorowania	622 161	622 161
Koszty leczenia działań niepożądanych	683 274	683 274

1.7. Ograniczenia i dyskusja

Pewnego rodzaju ograniczeniem bieżącej analizy jest opracie się na opinii ekspertów klinicznych przy szacowaniu wielkości populacji docelowej. Jednakże biorąc pod uwagę, że w badaniu ankietowym uczestniczyło pięciu lekarzy, reprezentujących różne ośrodki, w których leczony jest mCRC, należy uznać, że wykorzystane w analizie wyniki ankiety są wiarygodne i dobrze oddają praktykę kliniczną w warunkach polskich.

Odpowiedzi otrzymane w badaniu ankietowym obejmowały udziały w rynku w populacjach bez podziału na chorych z obecnością mutacji KRAS, NRAS, czy BRAF. W celu zachowania spójności pomiędzy odpowiedziami, a także z zapisami obowiązującego i projektowanego programu lekowego, w ramach ankiety eksperci zostali poproszeni o przyjęcie ujednoczonych odsetków pacjentów z obecnością mutacji (8% BRAF, 42% KRAS lub NRAS, 50% pacjenci bez mutacji BRAF, KRAS, NRAS). Biorąc pod uwagę różne wartości tych odsetków podawanych w literaturze medycznej, zunifikowane wartości dla wszystkich pięciu ekspertów uczestniczących w badaniu, przedstawione w sposób przejrzysty (bez podawania dokładnych, niezaokrąglonych wartości z prób klinicznych) podniosły wiarygodność odpowiedzi udzielonych w ramach badania. Należy podkreślić, że powyższe wartości zostały użyte w analizie wyłącznie do oszacowania udziałów w rynku, natomiast wielkość populacji docelowej w zakresie parametrów wyznaczających odsetki pacjentów z obecnością mutacji została obliczona na podstawie wyników badań klinicznych.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskowane zmiany w programie lekowym dla mCRC, obejmujące leczenie pierwszej linii będą powodowały wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że prognozowane zwiększenie kosztów z perspektywy NFZ generowane będzie w grupie chorych z obecną mutacją BRAF. Jest to populacja pacjentów z wybitnie niekorzystnym rokowaniem. Dlatego zwiększenie liczby możliwych opcji terapeutycznych z klinicznego punktu widzenia w tej grupie jest konieczne, tym bardziej, że decyzja taka pozostawałaby w zgodzie ze wskazaniami międzynarodowych wytycznych leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w tym europejskich wytycznych ESMO z 2016 roku.

1.8. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja w odniesieniu do finansowania rozważanej technologii medycznej nie spowoduje pojawiania się istotnych wydatków z perspektywy pacjenta, a bieżąca analiza wpływu na budżet nie zawiera dodatkowej perspektywy (ponieważ finansowanie technologii nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia), w związku z powyższym nie zachodzi konieczność przeprowadzenia analizy istotnych aspektów prawnych, etycznych i społecznych związanych ze rozszerzeniem zakresu refundacji bewacyzumabu w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego [1].

1.9. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018-2019).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący” (lata 2018-2019), w którym przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie praktyka kliniczna leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce zgodna z zapisami programu lekowego *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)*, obowiązującymi od dnia 01.07.2017 oraz nie zostaną wprowadzone jakiegokolwiek zmiany w ramach ww. programu lekowego.
- scenariusz „nowy” (lata 2018-2019), w którym założono, że wprowadzone zostaną wnioskowane zmiany w obecnym programie lekowym *Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)* (zgodnie z projektowanym programem lekowym). Wnioskowane zmiany dopuszczają stosowanie bewacyzumabu w programie lekowym w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu:
 - FOLFIRI u chorych, u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (obecnie grupa ta jest ograniczona do pacjentów z obecnością mutacji KRAs lub NRAS).
 - FOLFOXIRI u chorych z obecną mutacją w genie BRAF oraz u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przypadku wprowadzenia wnioskowanych zmian dotyczących terapii I linii w zapisach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), całkowite wydatki płatnika publicznego [REDAKTOR] w 2018 r., oraz [REDAKTOR] w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ. Koszty refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w analizowanym programie lekowym, [REDAKTOR]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku wprowadzenia wnioskowanych zmian dotyczących terapii I linii w zapisach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), całkowite wydatki płatnika publicznego [REDAKTOR] w 2018 r., oraz [REDAKTOR] w 2019 r w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ. Koszty refundacji bewacyzumabu (produkt leczniczy Avastin®) w analizowanym programie lekowym, [REDAKTOR]

Szacowane zmiany wydatków wynikających z rozszerzenia zakresu refundacji bewacyzumabu w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami scenariuszy minimalnego i maksymalnego (opis scenariuszy znajduje się w rozdziale 1.6.2).

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych

Wariant	Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok refundacji (2018)	II rok refundacji (2019)
Z uwzględnieniem RSS	Analiza podstawowa	████████	████████
	Scenariusz minimalny	██████	██████
	Scenariusz maksymalny	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	Analiza podstawowa	████████	████████
	Scenariusz minimalny	████████	████████
	Scenariusz maksymalny	████████	████████

Wnioski końcowe

Bewacyzumab (antagonista VEGF), jest jednym z leków ukierunkowanych molekularnie, dzięki którym osiągnięto poprawę wyników leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, zwiększy liczbę możliwych opcji terapeutycznych w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, co wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, a także przybliży praktykę kliniczną w warunkach polskich do zaleceń formułowanych w wytycznych klinicznych. Poza korzyściami dla pacjentów pozytywna decyzja refundacyjna zwiększy produktywność ich rodzin i opiekunów, gdyż poprawa jakości życia chorych, zmniejszy konieczność opieki ze strony osób trzecich.

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, obecnie otrzymującym wyłącznie schematy chemioterapii.

1. ZAŁĄCZNIK 1: KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO TERAPII W OPARCIU O DANE Z KOMUNIKATU DGI NFZ ZA OKRES 05.2016-04.2017

Tabela 50. Kalkulacja efektywnej ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu I linii mCRC

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanej leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Ileżba 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	
	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	
Calcii 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	
	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	
	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	

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]
Leucovorin	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117528	17 910,43852	451264,8254	25,19563242	0,125978162	3 582 087,704	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117566	15 850,24435	890462,3422	56,17972331	0,112359447	7 925 122,177	
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909991117597	12 380,85654	1 330 625,223	107,4744077	0,107474408	1 238 085,54	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990336258	24 832,88144	1 726 626,262	69,52983952	0,013905968	1 241 644,072	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	5909990450633	79 50,506974	1 184 11,6664	14,89359946	0,014893599	7 950 506,974	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477913	10 734,54682	1 491 24,1578	13,89198448	0,013891984	1 073 454,82	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477814	2 007,432	1 381 7,3274	6,883086152	0,013766172	1 003 716	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990478019	51 394,69155	3 474 437,683	67,60304574	0,013520609	2 569 734,577	0,013314162
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774777	1 862,93548	595 6,0335	3,197122801	0,012788491	465 733,87	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774784	711,231	435 9,3106	6,129247178	0,012258494	355 615,5	
Fluorouracil Accord	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774791	11 911,70505	1 432 50,6127	12,02603759	0,012026038	1 191 170,05	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990774807	17 055,87986	1 007 488,262	59,06984983	0,01181397	8 527 939,31	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	5909990900961	5 67,604456	1 704 5,9816	30,03144429	0,012012578	14 190 11,14	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml							

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 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	5909990962600	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	

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	medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766499	10062,0798	686532,1631	68,22964802	0,68229648	1006207,98	
	medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990766505	11174,80746	1717905,714	153,7302294	0,512434098	3352442,238	
	Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	5909990871056	5,75	111,78	19,44	0,486	230	
	Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	5909990871087	419,127	20163,2687	48,10777807	0,481077781	41912,7	
	Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	5909990871124	0	0	0	0	0	
	Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	5909990871155	4,533333333	771,12	170,1	0,567	1360	
	Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	5909990871162	0	0	0	0	0	
	Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798247	6045,75554	139326,4052	23,04532565	0,460906513	302287,777	
	Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990798254	10038,27983	422018,9308	42,04096098	0,42040961	1003827,983	
	Oxaliplatinum	Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990827381	11242,94487	93340,1674	83,01563142	0,415078157	2248588,974
Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml		5909990084852	4822,727	101535,1864	21,05347999	0,4210696	241136,35	
Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml		5909990084869	3899,707833	171869,9637	44,07252314	0,440725231	389970,7833	

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 sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990683291	3334,6014	239421,2209	71,79905247	0,358995262	666920,28	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796151	9496,14472	176920,5135	18,63077267	0,372615453	474807,236	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	5909990796168	17086,02897	577361,0968	33,79141507	0,337914151	1708602,897	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia 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	0,003811256
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	5909991004736	612,8744778	10166,872	16,58883241	0,001843204	5515870,3	
	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		
Symfoda, 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		

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]
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	5909990893515	92 44,981008	3 938 772,231	426,0443832	0,00710074	5 546 988 660,5	
	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035922	13 328,73734	1 185 8403,64	889,6869481	8,896869481	1 332 873,734	
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035946	2 616,55312	1 163 5126,5	4446,738121	8,893476242	1 308 276,56	8,895188662

2. ZAŁĄCZNIK 2: KALKULACJA KOSZTU JEDNOSTKOWEGO TERAPII W OPARCIU O DANE Z OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 27 CZERWCA 2017 R.

Tabela 51. Kalkulacja ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu I linii mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [28]

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 Levofolin	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648818	58,97	200	0,29485	
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	5909990648825	132,68	450	0,294844444	
Calcii folinas	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	0,159670184
	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	0,015111926

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]
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	5909990450633	15,3	1 000	0,0153	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5909990477913	15,3	1 000	0,0153	
	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	590999090961	30,62	2 500	0,012248	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645060	2064,26	300	6,880866667	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645176	249,26	40	6,2315	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990645183	683,57	100	6,8357	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731321	22,68	40	0,567	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731338	56,7	100	0,567	1,498894338
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731345	170,1	300	0,567	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5055565731352	283,5	500	0,567	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739059	21,46	40	0,5365	
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990739066	49,55	100	0,4955	

Irinotecanum hydrochloridum trihydricum

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]
Oxaliplatinum	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	
	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	
	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		
						0,724697505

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]
Capecitabine	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania 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	
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	5055565707548	528,44	60 000	0,008807333	
	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	0,008807353
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	5909991011079	79,27	9 000	0,008807778	
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	5909991011147	158,53	18 000	0,008807222	
Cetuximabum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	5909991011239	528,44	60 000	0,008807333	
	Symloada, 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	
Bevacizumabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035922	895,86	100	8,9586	8,9586
	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990035946	4479,3	500	8,9586	
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	5909990010486	1338,12	100	13,3812	13,3812

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu i linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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]
	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	5909990010493	5352,48	400	13,3812	

3. ZAŁĄCZNIK 3: SPRAWOZDANIE Z DZIAŁALNOŚCI NFZ ZA IV KWARTAŁ 2016 ROKU: DANE ŹRÓDŁOWE

Tabela 52. Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2016 roku: dane źródłowe [25]

Program lekowy		Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem (osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL)
Numer załącznika z obwieszczenia Nazwa	Kod	Nazwa			
B.4. Leki w programie lekowym - leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	5.08.09.0000006	Bevacizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	6 665 412,33	1 236	
	5.08.09.0000010	Cetuximabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	2 381 211,15	334	
	5.08.09.0000049	Panitumumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	2 377 480,09	739	
B.50. Leki w programie lekowym - leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika	5.08.09.0000006	Bevacizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	2 826 955,91	789	

4. ZAŁĄCZNIK 4: 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 [18] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu Waga i nadwaga Polaków [51] dla populacji osób dorosłych >61 r. ż. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 53. Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	73,83	[51]
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)

5. ZAŁĄCZNIK 5: WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO PRZEPROWADZONEGO W RAMACH PRAC NAD ANALIZĄ WPŁYWU NA BUDŻET

[Redacted text block containing survey results]

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

The table consists of a header row with several blacked-out cells. Below the header, there are three rows of data. The first two rows have a large blacked-out area on the left and a grid of small black squares on the right. The third row has a large blacked-out area on the left and a single small black square on the right.

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



6. PISMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Basu G, Xiu J, Arguello D. i wsp. Prevalence of KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA and PTEN alterations in colorectal cancer: analysis of a large international cohort of 7186 patients, ASCO GI 2014 poster
3. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26:2006-2012.
4. Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin® (bewacyzumab), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
5. Dansin E, Tai CM, Pavlakis N et al.: *Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-small lung cancer (NSCLC): results of the SAil study (MO19390)*, ECCO/ESMO Congress, 20-24 Sept 2009.
6. Davidov D, Capecitabine and irinotecan as firstline chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer, *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) vol. 16, book 3, 2010, 74-77.*
7. de Gramont A, Figer A, Seymour M. i wsp. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
8. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, i wsp. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest, *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-1676.
9. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E., et al. *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.* *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20; 25(30):4779-86.
10. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, i wsp. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2014 Sep;15(10):1065-75.
11. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
12. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2017. <http://www.nfz.gov.pl/>
13. Karachadzis K., Paradowski L. *Aktualna sytuacja epidemiologiczna nowotworów jelita grubego w Polsce.* *Gastroenterologia Polska* 2012; 19(2): 64-69. <http://cornetis.pl/artkul/5628.html>
14. Krajowa Baza Danych Nowotworowych – Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii (stan lipiec.2017 r.): <http://onkologia.org.pl/raporty/>
15. Krzemiński K., Deptuła A., Drosik K., i inni. *Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o.* *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2009; 5; 1: 16-19.
16. Kutkowska J., Poręba I., Rapak A., Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie, *Postępy Hig Med. Dosw (online)*, 2017; 71: 431-445.
17. 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.
18. ██████████ *Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza efektywności klinicznej.* Kraków 2017: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
19. Loupakis F, Cremolini Ch, Masi G, i wsp. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med* 2014;371:1609-18.
20. 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.
21. Mehta J, Olivares R, Moulard O. Epidemiology projection trends for ovarian cancer (OC) patients by platinum response status in Europe and U.S. ESMO 2012. http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=2867/

22. Modest D, Stintzing S, von Weikersthal LF i wsp. 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* 33:3718-3726.
23. 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.
24. 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 styczeń–kwiecień 2017r.
25. 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.
26. National Cancer Institute, Colon Cancer Treatment (PDQ®), Stage IV and Recurrent Colon Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page9>
27. Nowacki M.P. *Rak jelita grubego*. W: Onkologia kliniczna. Tom II. Red. Krzakowski M. Wydawnictwo medyczne Borgis, wyd. II popr. 2006: s. 888-911.
28. 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)
29. Opinia Krajowego Konsultanta ds. Patomorfologii (2011 rok). Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (*Roche Polska Sp. z o. o.*)
30. Oszacowanie prof. Cezarego Szczylika z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Rok 2009. Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (*Roche Polska Sp. z o. o.*)
31. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, i wsp. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1704– 1713.
32. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20%20pluca%20i%20oplucnej.pdf
33. Projekt programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę *Roche Polska Sp. z o.o.*).
34. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S43–103.
35. Raport dla firmy Roche przygotowany przez Sequence HC Partners Sp. z o. o., Zastosowanie Avastinu w terapii raka jajnika: percepcja nowego wskazania, 2012. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę (firmę *Roche Polska Sp. z o.o.*)
36. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf
37. Richman S, Seymour M, Chambers P i wsp. KRAS and BRAF Mutations in Advanced Colorectal Cancer Are Associated With Poor Prognosis but Do Not Preclude Benefit From Oxaliplatin or Irinotecan: Results From the MRC FOCUS Trial, *J Clin Oncol* 27:5931-5937.
38. 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.
39. Rzyman W. Rak płuca. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, tom 2, nr 6, 407–41. <https://zbadajpluca.gumed.edu.pl/WitoldRzyman.pdf>
40. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E i wsp. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.

41. Słomian G, Świętochowska E, Malinowska-Borowska J, i wsp. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer, *Pharmacological Reports* 66 (2014) 902–907.
42. 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.
43. Stec R, Bodnar L, Charkiewicz R, i wsp. K-Ras gene mutation status as a prognostic and predictive factor in patients with colorectal cancer undergoing irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy, *Cancer Biology & Therapy*, 2012, 13:13, 1235–1243.
44. Tarantino I, Warschko R, Worni M i wsp. Prognostic Relevance of Palliative Primary Tumor Removal in 37,793 Metastatic Colorectal Cancer Patients. A Population-Based, Propensity Score-Adjusted Trend Analysis. *Ann Surg* 2015;262:112–120.
45. Tebbutt N, Wilson K, Gebisi 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.
46. Tournigand Ch, André T, Achille E, i wsp. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study, *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.
47. Uygun K, Bilici A, Kaya S, i wsp. Xeliri Plus Bevacizumab Compared with Folfiri Plus Bevacizumab as First-Line Setting in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Experiences at Two-Institutions, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14 (4), 2283-2288.
48. Vaughn C, ZoBell S, Furtado L, i wsp. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS Mutations in Colorectal Cancer, *Genes, Chromosomes & Cancer* 50:307–312 (2011).
49. Wyniki badania ankietowego dotyczącego mBC (2013 rok). Na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (Roche Polska Sp. z o. o.).
50. Wyniki badania ankietowego Ocena częstości występowania i sposobu leczenia raka jelita grubego z przerzutami w Polsce. Oszacowanie polskich danych przez ekspertów klinicznych (czerwiec 2017).
51. 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>
52. Wysocki P, Krzemieniecki K, Drosik K, i wsp., Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010, tom 6, nr 4, 143–152.
53. Wysocki P, Żolnierek J, Krzemieniecki K, i wsp. Rak nerkowo komórkowy — aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011, tom 7, nr 3, 113–118.
54. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Potemski P., Polkowski W., i inni. *Nowotwory układu pokarmowego*. Polska Unia Onkologii: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
55. 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”).
56. 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 chemioterapii, Załącznik nr 1 („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
57. 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”).
58. 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)”).
59. 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)”).

60. 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 programu zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 4 („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
61. 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 chemioterapie, Załącznik nr 2 („Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne - chemioterapia”).
62. 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 chemioterapie, Załącznik nr 4 („Katalog świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne - chemioterapia”).
63. 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”).
64. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
65. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie.
66. 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.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
Tabela 2. Całkowita liczba dorosłych pacjentów rocznie diagnozowanych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).....	12
Tabela 3. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce	13
Tabela 4. Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	14
Tabela 5. Rozsiany raki piersi – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	14
Tabela 6. Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niedrobnokomórkowy raki płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	15
Tabela 7. Nieoperacyjny zaawansowany, z przerzutami lub nawrotowy, niepłaskonabłonkowy, niedrobnokomórkowy rak płuca, z aktywnymi mutacjami w genie EGFR – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji	15
Tabela 8. Zaawansowany i (lub) rozsiany rak nerki – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	16
Tabela 9. Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	16
Tabela 10. Przetrwwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy – parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji.....	16
Tabela 11. Podsumowanie – populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....	17
Tabela 12. Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową	18
Tabela 13. Zestawienie parametrów, na podstawie których oszacowano populację docelową	20
Tabela 14. Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2017-2019: wariant podstawowy analizy	21
Tabela 15. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	23
Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz istniejący	24
Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz nowy.....	25
Tabela 18. Przejęcie udziałów w rynku.....	25
Tabela 19. Udziały w rynku, populacja docelowa – scenariusz istniejący	28
Tabela 20. Udziały w rynku, populacja docelowa – scenariusz nowy.....	29
Tabela 21. Prognozowana liczba pacjentów w latach 2018-2019	29
Tabela 22. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant bez RSS.....	31
Tabela 23. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Avastin® - wariant z RSS.....	31
Tabela 24. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC	32
Tabela 25. Kalkulacja kosztów bewacyzumabu na cykl	32
Tabela 26. Kalkulacja kosztów schematów FOLFIRI oraz FOLFOXIRI podawanych w ramach programu lekowego na cykl	33
Tabela 27. Koszty schematów BEV+FOLFIRI oraz BEV+FOLFOXIRI na cykl	33
Tabela 28. Kalkulacja kosztów pozostałych schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia mCRC na cykl	34
Tabela 29. Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych schematów leczenia przypadająca na pacjenta	36
Tabela 30. Koszt jednostkowy podania chemioterapii	37
Tabela 31. Koszty podania chemioterapii przypadające na pacjenta	37
Tabela 32. Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu i cetuksymabu.....	39
Tabela 33. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	40
Tabela 34. Łączny koszt diagnostyki i monitorowania chemioterapii przypadający na jednego pacjenta	40
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia	41

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane: koszt jednostkowy	42
Tabela 37. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przypadający na jednego pacjenta [PLN]	42
Tabela 38. Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta – scenariusz „istniejący” i „nowy”	43
Tabela 39. Liczba zużytych mg produktu leczniczego Avastin®	43
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem RSS	44
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant bez uwzględnienia RSS.....	45
Tabela 42. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	46
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	48
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	49
Tabela 45. Inkrementalna liczba pacjentów, którzy w II linii leczenia mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-4 (I).....	51
Tabela 46. Skorygowana inkrementalna liczba pacjentów, którzy w II linii leczenia mogą otrzymać schemat BEV+FOLFOX-452	
Tabela 47. Koszty inkrementalne terapii bewacyzumabem – II linia leczenia	53
Tabela 48. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie I linii zaawansowanego raka jelita grubego	53
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych	56
Tabela 50. Kalkulacja efektywnej ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu I linii mCRC.....	57
Tabela 51. Kalkulacja ceny za mg substancji czynnych wykorzystywanych w leczeniu I linii mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [28]	63
Tabela 52. Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2016 roku: dane źródłowe [25]	68
Tabela 53. Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	69
Tabela 54. Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji	70
Tabela 55. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające z oksaliplatyną	72
Tabela 56. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające bez udziału oksaliplatyny	73
Tabela 57. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego zdiagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	75

8. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Udziały w rynku w populacji P1	26
Wykres 2. Udziały w rynku w populacji P2	27
Wykres 3. Udziały w rynku w populacji P3	27
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”: wariant z uwzględnieniem RSS.....	45
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ – scenariusz „istniejący” vs scenariusz „nowy”: wariant bez uwzględnienia RSS.....	46