AESTIMO

Analiza Ekonomiczna

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia
zaawansowanego raka jelita grubego

Wersja 1.4
Kraków 2020

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Polska Sp. z o.o.
[redacted]

Wersja 1.4 – ostatnia aktualizacja dnia 20 lipca 2020 r.

Spis treści

Spis treści 3
Wykaz skrótów 5
Streszczenie 7
ANALIZA EKONOMICZNA 10
1 Cel analizy 11
2 Problem decyzyjny 11
2.1 Populacja 11
2.2 Oceniana interwencja 12
2.3 Komparatory 12
2.4 Efekty zdrowotne 13
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erbitux i wnioskowane warunki objęcia refundacją 13
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych 15
4.1 Metodyka 15
4.1.1 Cel 15
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych 15
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych 16
4.2.1 Źródła danych wtórnych 16
4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych 17
4.3 Dodatkowe wyszukiwanie: zagraniczne agencje HTA 21
5 Metodyka analizy ekonomicznej 25
5.1 Strategia analityczna 25
5.2 Technika analityczna 25
5.3 Perspektywa analizy 26
5.4 Horyzont czasowy 26
5.5 Dyskontowanie 27
5.6 Schemat obliczeń w modelu 27
5.7 Analiza kosztów 27
5.7.1 Koszty leczenia celowanego (CET, PAN) 28
5.7.2 Koszty skojarzonej chemioterapii 31
5.7.3 Koszty administracji leczenia 32

5.7.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym 32
5.7.5 Analiza wrażliwości: Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia 33
5.8 Walidacja modelu 34
5.8.1 Walidacja wewnętrzna modelu 34
5.8.2 Walidacja konwergencji 35
5.9 Zestawienie parametrów modelu 35
5.9.1 Analiza podstawowa 35
5.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości 36
6 Wyniki analizy ekonomicznej 37
6.1 Wyniki analizy podstawowej 37
6.2 Wyniki analizy progowej 38
6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości 40
6.3.1 Wariant z RSS 40
6.3.2 Wariant bez RSS 41
7 Ograniczenia analizy 42
8 Dyskusja 43
9 Wnioski końcowe 46
10 Załączniki 48
10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu 48
Spis Tabel 49
Spis Wykresów 49
Piśmiennictwo 50

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. a*dverse events*)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
CET	cetuksymab
CHB	cena hurtowa brutto
CTH	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. *confidence interval*)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. *Cost-Minimization Analysis*)
DDD	zdefiniowana dawka dobowa (z ang. *defined daily dose*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. *epidermal growth factor receptor*)
FOLFIRI	schemat chemioterapii (folinian wapniowy, irynotekan, fluorouracyl)
FOLFOX	schemat chemioterapii (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. *Health Technology Assessment*)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. *incremental cost-utility ratio*)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *intention-to-treat*)
LYG	zyskane lata życia (z ang. *life years gained*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
OR	iloraz szans (z ang. *odds ratio*)
PAN	panitumumab
PDD	najczęściej stosowana dawka dobowa (z ang. *prescribed daily dose)*
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów

QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality-adjusted life years*)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *randomized controlled trial*)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. *risk sharing scheme*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania cetuksymabu (produkt leczniczy Erbitux) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Merck Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Erbitux w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18–C 20)"

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego. Rozważana w analizie populacja jest zgodna z proponowanymi zmianami w zapisach programu lekowego, w ramach którego refundowany jest produkt leczniczy Erbitux.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie cetuksymabu (produkt leczniczy Erbitux) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto leczenie z wykorzystaniem leku panitumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX.

[redacted]

[redacted]

W modelu przyjęto horyzont czasowy odpowiadający przeciętnej długości terapii pierwszej linii z zastosowaniem porównywanych interwencji (25 tygodni). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania cetuksymabu oraz panitumumabu, koszty skojarzonej chemioterapii w schemacie FOLFOX i koszty diagnostyki i monitorowania w programie.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*). [redacted]

[redacted]

W ramach walidacji przeprowadzonego modelowania, analizę uzupełniono o deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu, a także przeprowadzono porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami innych badań ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących stosowania cetuksymabu we wskazaniu rak jelita grubego.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt całkowity terapii z wykorzystaniem cetuksymabu skojarzonego z FOLFOX oszacowano na [redacted]

W przypadku terapii panitumumabem i FOLFOX koszt ten wyniósł **84,6 tys. zł**.

Na inkrementalne oszczędności w wysokości [redacted] w przeliczeniu na terapię jednego pacjenta składają się niższe koszty refundacji leku celowanego ([redacted] oszczędności) oraz wzrost kosztów administracji o 0,6 tys. zł. Oznacza to, że terapia CET+FOLFOX jest tańsza o około [redacted]% w stosunku do obecnie stosowanej terapii PAN+FOLFOX.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę rabatu koszt całkowity terapii cetuksymabem i FOLFOX wzrasta do [redacted]

Tym samym koszty inkrementalne w wariancie bez uwzględnienia RSS wynikające z zastąpienia terapii PAN+FOLFOX leczeniem CET+FOLFOX wynoszą [redacted].

Analiza wrażliwości

We wszystkich rozważanych wariantach AW, zastosowanie cetuksymabu zamiast panitumumabu wiązało się z oszczędnościami dla płatnika publicznego (w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS).

[redacted]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w terapii zaawansowanego raka jelita grubego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego w stosunku do terapii panitumumabem i schematem FOLFOX w wysokości [redacted] w przeliczeniu na

jedną terapię przeciętnej długości. [redacted]

ANALIZA EKONOMICZNA

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania cetuksymabu (produkt leczniczy Erbitux) w leczeniu pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Merck Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Erbitux w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20)".

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Erbitux ze środków publicznych.

2.1 Populacja

W ramach proponowanego programu lekowego populację docelową dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOX stanowić będą chorzy na histologicznie potwierdzonego raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których:

[redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis proponowanych zmian w programie lekowym przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie cetuksymabu (produkt leczniczy Erbitux) w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl) w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

W przypadku leczenia cetuksymabem możliwe do zastosowania są dwa schematy dawkowania: w trybie 7-dniowym, w którym lek celowany podawany jest raz na tydzień (w takim przypadku chemioterapia podawana jest jednocześnie z co drugim podaniem cetuksymabu) oraz w trybie 14-dniowym, w którym zarówno cetuksymab, jak i chemioterapia skojarzona podawana jest pacjentowi raz na dwa tygodnie.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator, jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Naturalnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest obecnie refundowana we wnioskowanym wskazaniu terapia panitumumabem (produkt leczniczy Vectibix) w skojarzeniu z chemioterapią FOL-FOX.

Proponowane zmiany w programie lekowym związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux oparto o aktualnie obowiązujące zapisy dla skojarzeń PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI. Zgodność kryteriów włączenia sprawia, że wnioskowana interwencja oraz komparator będą w praktyce klinicznej stosowane zamiennie, przez co spełnia on wymagania stawiane komparatorom przez wytyczne HTA.

2.4 Efekty zdrowotne

[redacted]

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erbitux i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Erbitux (cetuksymab) jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)" (*MZ 18/02/2020*). W ramach tego programu możliwe jest zastosowanie cetuksymabu:

- W pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI,
- W trzeciej linii leczenia choroby zaawansowanej, w monoterapii.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych o leczenie pierwszej linii, w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFOX. Proponowane zmiany w obowiązującym programie lekowym przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). [redacted]

Zestawienie obecnych warunków refundacji leku Erbitux przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Warunki refundacji leku Erbitux w ramach programu lekowego.

Prezentacja	Cena zbytu netto[1)]	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto[2)]	Limit finansowania
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	3 545,00 zł	3 828,60 zł	4 020,03 zł	4 020,03 zł
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	709,00 zł	765,72 zł	804,01 zł	804,01 zł

[1)] Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT (8%) naliczony od ceny zbytu netto.
[2)] Urzędowa cena zbytu powiększona o marzę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

Założenia dotyczące warunków rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Erbitux w programie leczenia raka jelita grubego podsumowano w Tabela 2.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux w terapii skojarzonej ze schematem FOLFOX.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	Cetuksymab	
Dawka	500 mg	100 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do infuzji	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka à 100 ml, 5 mg/ml	1 fiolka à 20 ml, 5 mg/ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto[1)]	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa[2)]	[redacted]	[redacted]
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa „1057. Cetuximab”	
Podstawa limitu	nie	tak
PDD	[redacted]	
Dzienny koszt terapii[3)]	[redacted]	[redacted]
Wysokość limitu finansowania	[redacted]	[redacted]
Poziom odpłatności	Bezpłatny	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

[1] Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.
[2] Urzędowa cena zbytu powiększona o marzę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).
[3] Przy przyjęciu PDD oraz ceny zbytu netto.

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujących wariantach:

- Z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka,
- Bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do odnalezionych publikacji odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 8, str. 43).

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na zaawansowanego raka jelita grubego z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS,
- Interwencja: substancja czynna cetuksymab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX,

- Komparator: dowolny refundowany w Polsce w rozważanym wskazaniu,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Komparator: inny niż określony w kryteriach włączenia badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- Język: inny niż określony w kryteriach włączania badań.

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

4.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 10.03.2020, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase oraz Pubmed. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	(cetuximab OR Erbitux) AND FOLFOX	357
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 182 890
3	((colorectal AND metastatic) OR MCRC) AND RAS	2 165
4	#1 AND #2 AND #3	11
	Data przeszukania: 10.03.2020	

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase.

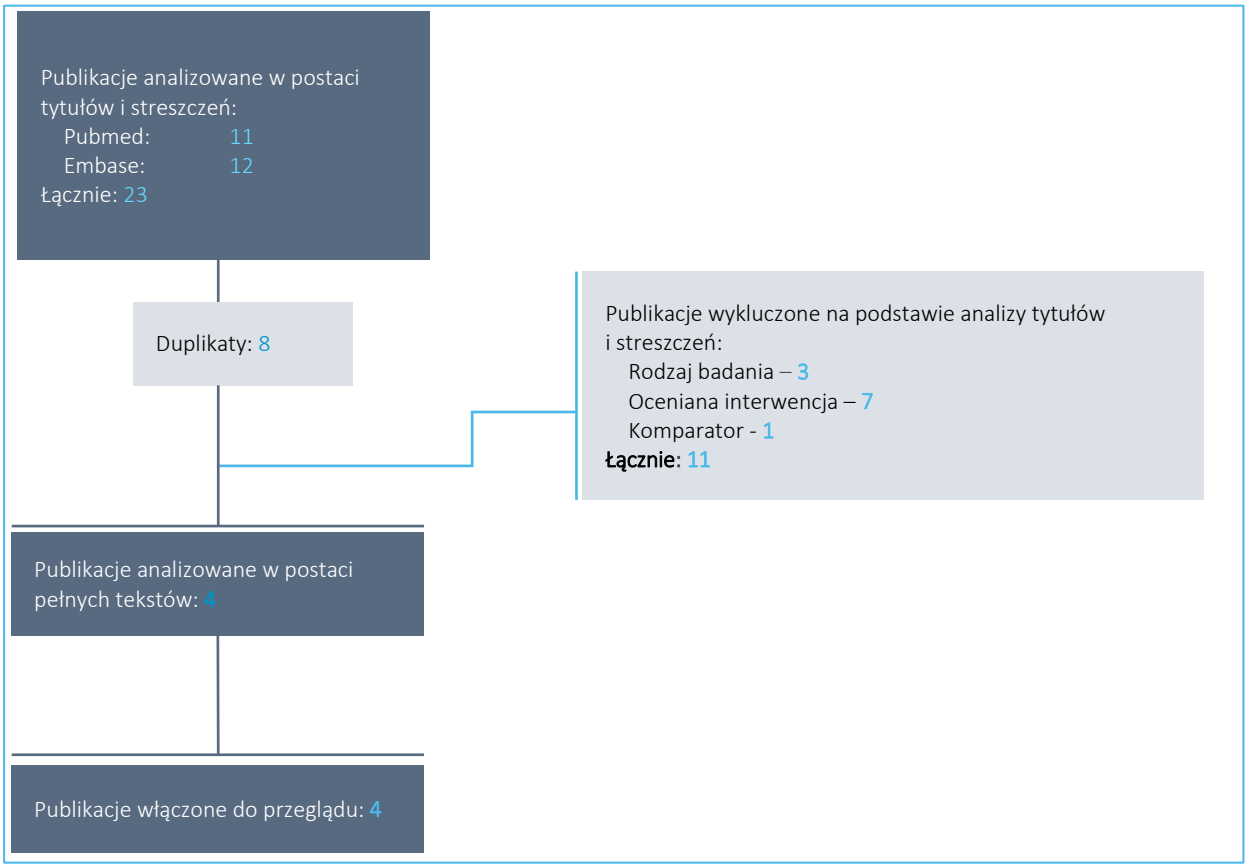
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	(cetuximab OR Erbitux) AND FOLFOX	879
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 177 100
3	((colorectal AND metastatic) OR MCRC) AND RAS	5 019
4	#1 AND #2 AND #3	38
5	#4 AND 'article'/it	12
	Data przeszukania: 10.03.2020	

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 23 publikacji, które zostały poddane analizie.

4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 23 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono cztery analizy ekonomiczne: *Bai 2019*, *Wang 2019*, *Tikhonova 2018* oraz *Huxley 2017*. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące metodyki odnalezionych analiz oraz otrzymanych w nich wyników.

Tabela 5. Opis odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki[1)]
Bai 2019 Kraj: Chiny Perspektywa: Społeczna Porównywane interwencje: • CET+FOLFOX, • FOLFOX. Rodzaj analizy: Koszty-użyteczność	Model Markowa zawierający trzy stany zdrowotne: przeżycie bez progresji, choroba zaawansowana, zgon. W analizie uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty charakterystyczne dla perspektywy społecznej: koszty podróży oraz utraconego czasu. Koszty ponoszone przez płatnika oszacowano zgodnie z praktyką kliniczną w Chinach. Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodziły z badania *TAILOR*. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przez autorów analizy przeglądu systematycznego.	Uwzględnione kategorie kosztów: • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej (administracji, diagnostyki, opieki towarzyszącej, leczenia zdarzeń niepożądanych), • Koszty lekowe, • Koszty podróży, • Koszty utraconego czasu Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o krzywe PFS i OS z badania *TAILOR*, przy pomocy modelu wykładniczego.	<u>CET+FOLFOX</u> QALY: 1,25 Całkowity koszt: $40 000 (153 tys. zł) <u>FOLFOX</u> QALY: 1,10 Całkowity koszt: $20 921 (80 tys. zł) <u>Inkrementalne</u> QALY: 0,15 Koszt: $19 079 (73 tys. zł) ICUR: $127 193 (486 tys. zł)
Wang 2019 Kraj: Chiny Perspektywa: Społeczna Porównywane interwencje: • CET+FOLFOX, • FOLFOX. Rodzaj analizy: Koszty-użyteczność	Model Markowa zawierający trzy stany zdrowotne: przeżycie bez progresji, choroba zaawansowana, zgon. W analizie uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty utraconego czasu, charakterystyczne dla perspektywy społecznej. Koszty ponoszone przez płatnika oszacowano zgodnie z praktyką kliniczną w Chinach. Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodziły z badania *TAILOR*. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przez autorów analizy przeglądu systematycznego.	Uwzględnione kategorie kosztów: • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej (administracji, diagnostyki, opieki towarzyszącej, leczenia zdarzeń niepożądanych), • Koszty lekowe, • Koszty utraconego czasu Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o krzywe PFS i OS z badania *TAILOR*, przy pomocy modelu Weibulla.	<u>CET+FOLFOX</u> QALY: 1,84 Całkowity koszt: $137 606 (526 tys. zł) <u>FOLFOX</u> QALY: 1,46 Całkowity koszt: $74 659 (285 tys. zł) <u>Inkrementalne</u> QALY: 0,38 Koszt: $62 947 (240 tys. zł) ICUR: $127 193 (627 tys. zł)

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki[1)]
Tikhonova 2018 Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: Płatnika publicznego Porównywane interwencje: • CET+FOLFOX, • PAN+FOLFOX, • FOLFOX. Rodzaj analizy: Koszty-użyteczność	Model Markowa o dożywotnim horyzoncie czasowym, w którym pacjenci poddawani są kolejno pierwszej, drugiej oraz trzeciej linii leczenia zaawansowanego. Koszty ustalono zgodnie z wycenami brytyjskiego funduszu zdrowia oraz oszacowaniami własnymi. Są one zgodne z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii. Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodziły z badań *OPUS* oraz *PRIME*. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przez autorów analizy przeglądu systematycznego.	Uwzględnione kategorie kosztów: • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej (administracji, diagnostyki, opieki towarzyszącej, resekcji), • Koszty lekowe (w I, II oraz III linii leczenia) Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o krzywe PFS i OS z badań *OPUS* oraz *PRIME*, a także po progresji choroby, z badań klinicznych specyficznych dla terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.	CET+FOLFOX LYG: 2,52 QALY: 1,67 Całkowity koszt: £62 436 (312 tys. zł) Koszt CET: £29 751 (148 tys. zł) PAN+FOLFOX LYG: 2,85 QALY: 1,86 Całkowity koszt: £65 526 (327 tys. zł) Koszt PAN: £26 521 (132 tys. zł) Inkrementalne QALY: -0,33 Koszt: -£3 090 (-15 tys. zł) ICUR: £9 364 (47 tys. zł)
Huxley 2017 Kraj: Wielka Brytania Perspektywa: Płatnika publicznego Porównywane interwencje: • CET+FOLFOX, • PAN+FOLFOX, • FOLFOX. Rodzaj analizy: Koszty-użyteczność	Model Markowa o dożywotnim horyzoncie czasowym, w którym pacjenci poddawani są kolejno pierwszej, drugiej oraz trzeciej linii leczenia zaawansowanego. Koszty ustalono zgodnie z wycenami brytyjskiego funduszu zdrowia oraz oszacowaniami własnymi. Są one zgodne z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii. Informacje dotyczące wyników zdrowotnych pochodziły z badań *OPUS* oraz *PRIME*. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przez autorów analizy przeglądu systematycznego.	Uwzględnione kategorie kosztów: • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej (administracji, diagnostyki, opieki towarzyszącej, resekcji), • Koszty lekowe (w I, II oraz III linii leczenia) Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o krzywe PFS i OS z badań *OPUS* oraz *PRIME*, a także po progresji choroby, z badań klinicznych specyficznych dla terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia..	CET+FOLFOX LYG: 2,41 QALY: 1,61 Całkowity koszt: £67 057 (335 tys. zł) Koszt CET: £29 850 (149 tys. zł) PAN+FOLFOX LYG: 2,08 QALY: 1,41 Całkowity koszt: £61 225 (305 tys. zł) Koszt PAN: £26 969 (135 tys. zł) Inkrementalne QALY: 0,20 Koszt: £5 832 (29 tys. zł) ICUR: £29 160 (145 tys. zł)

[1)] Koszty przeliczono na PLN po aktualnie obowiązującym na dzień analizy oficjalnym kursie Narodowego Banku Polskiego £1,00 = 4,9894 zł; $1,00 = 3,8202 zł (22/01/2020).

Porównania wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach z wynikami niniejszej analizy dokonano w rozdziale Dyskusja (Rozdział 8, str. 43).

4.3 Dodatkowe wyszukiwanie: zagraniczne agencje HTA

W ramach uzupełnienia przeglądu systematycznego przeprowadzono szybki przegląd opublikowanych materiałów na portalach zagranicznych agencji HTA:

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG);
- *Haute Autorité de Santé* (HAS);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE).

W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono informację dotyczące oceny opłacalności ekonomicznej leku Erbitux w rozważanym wskazaniu na stronach pięciu zagranicznych agencji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach zagranicznych agencji HTA.

Publikacja	Podstawowe informacje	Technika analityczna, przeprowadzone modelowanie	Porównanie	Wyniki[1)]
AWMSG 2015 (Walia)	Źródło danych zdrowotnych: Badania *CRYSTAL* i *OPUS* Horyzont czasowy: 10 lat Dyskontowanie: 3,5% rocznie zarówno dla kosztów i efektów zdrowotnych Cetuksymab dawkowany cotygodniowo lub w trybie co dwa tygodnie (odrębne warianty analizy).	Technika: Analiza kosztów-użyteczności (CUA) Model Markowa z wyróżnionymi stanami: • W trakcie leczenia pierwszej linii, • Resekcja przerzutów wątrobowych, • Faza po resekcji, • W trakcie leczenia drugiej linii, • W trakcie leczenia trzeciej linii (BSC). Przeżycie modelowane jest na podstawie ekstrapolowanych krzywych przeżycia wyznaczonych w badaniach klinicznych. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.	Cetuksymab + FOLFOX/FOLFIRI vs. FOLFOX/FOLFIRI	<u>CET+FOLFOX vs. FOLFOX</u> ICUR: CET 7 dni: £42 737 (213 tys. zł); CET 14 dni: £29 512 (147 tys. zł) Inkrementalne koszty: CET 7 dni: £13 688 (68 tys. zł); CET 14 dni: £9 452 (47 tys. zł) Inkrementalny efekt: 0,32 QALY <u>CET+FOLFIRI vs. FOLFIRI</u> ICUR: CET 7 dni: £51 425 (257 tys. zł); CET 14 dni: £35 731 (178 tys. zł) Inkrementalne koszty: CET 7 dni: £15 116 (75 tys. zł); CET 14 dni: £10 503 (52 tys. zł) Inkrementalny efekt: 0,29 QALY
CADTH 2014 (Kanada)	Źródło danych zdrowotnych: Badanie *CRYSTAL* oraz porównanie pośrednie, przeprowadzono również dodatkową analizę wykorzystując dane z badania *FIRE-3* Cetuksymab dawkowany cotygodniowo.	Technika: Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	Cetuksymab + FOLFIRI vs. Bewacyzumab + FOLFOX	ICUR: $76 691 - $233 500 (293 – 892 tys. zł) Inkrementalne koszty: $8 631 - $10 909 (33 – 42 tys. zł) Inkrementalny efekt: 0,047 – 0,113 QALY

Publikacja	Podstawowe informacje	Technika analityczna, przeprowadzone modelowanie	Porównanie	Wyniki[1)]
NICE 2017 (Wielka Brytania)	Źródło danych zdrowotnych: Badania *CRYSTAL* i *OPUS* Horyzont czasowy: 10 lat (w analizie Wnioskodawcy); 30 lat (przyjęty w raporcie grupy eksperckiej) Cetuksymab dawkowany cotygodniowo.	Technika: Analiza kosztów-użyteczności (CUA) Model Markowa z wyróżnionymi stanami: • W trakcie leczenia pierwszej linii, • Resekcja przerzutów wątrobowych, • Faza po resekcji, • W trakcie leczenia drugiej linii, • W trakcie leczenia trzeciej linii (BSC). Przeżycie modelowane jest na podstawie ekstrapolowanych krzywych przeżycia wyznaczonych w badaniach klinicznych. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.	Cetuksymab + FOLFOX/FOLFIRI vs. FOLFOX/FOLFIRI	Dane niejawne.
PBAC 2014 (Australia)	Źródło danych zdrowotnych: Badanie *FIRE-3*	Technika: Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Czas leczenia modelowano na podstawie mediany ilości cykli przyjętych przez pacjenta w badaniu *FIRE-3*. Uwzględniono koszty związane z leczeniem pierwszej oraz drugiej linii choroby zaawansowanej.	Cetuksymab + FOLFIRI vs. Bewacyzumab + FOLFIRI	Dane niejawne.

Publikacja	Podstawowe informacje	Technika analityczna, przeprowadzone modelowanie	Porównanie	Wyniki[1)]
SMC 2014 (Szkocja)	Źródło danych zdrowotnych: Badania *CRYSTAL* i *OPUS* Horyzont czasowy: 10 lat Cetuksymab dawkowany cotygodniowo.	Technika: Analiza kosztów-użyteczności (CUA) Model Markowa z wyróżnionymi stanami: • W trakcie leczenia pierwszej linii, • Resekcja przerzutów wątrobowych, • Faza po resekcji, • W trakcie leczenia drugiej linii, • W trakcie leczenia trzeciej linii (BSC). Przeżycie modelowane jest na podstawie ekstrapolowanych krzywych przeżycia wyznaczonych w badaniach klinicznych. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.	Cetuksymab + FOLFOX/FOLFIRI vs. FOLFOX/FOLFIRI	<u>CET+FOLFOX vs. FOLFOX</u> ICUR: £71 481 (357 tys. zł) Inkrementalne koszty: £16 751 (84 tys. zł) Inkrementalny efekt: 0,23 QALY <u>CET+FOLFIRI vs. FOLFIRI</u> ICUR: £72 846 (363 tys. zł) Inkrementalne koszty: £17 540 (88 tys. zł) Inkrementalny efekt: 0,24 QALY

[1)] Koszty przeliczono na PLN po aktualnie obowiązującym na dzień analizy oficjalnym kursie Narodowego Banku Polskiego £1,00 = 4,9894 zł; $1,00 = 3,8202 zł (22/01/2020).

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie porównywano leczenia CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX. W większości analiz przyjęto technikę analizy kosztów-użyteczności, co wynika z doboru komparatorów (w większości były to schematy chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI), wobec których strategia leczenia CET+FOLFOX ma udowodnioną klinicznie wyższą skuteczność. W jednej analizie (*PBAC 2014*) porównanie ze strategią bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX wykorzystano technikę minimalizacji kosztów. W raportach, w których ujawniono wyniki analizy osiągany inkrementalny efekt zdrowotny względem schematu chemioterapii FOLFOX wynosił od 0,23 do 0,32 QALY. W procesie modelowania opierano się w większości przypadków o badania *CRYSTAL* i *OPUS*, a także *FIRE-3* w przypadku porównania z bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX.

Wartości wskaźnika ICUR w odnalezionych raportach dla porównania z leczeniem wyłącznie chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI wynosiły od 147 tys. zł do 363 tys. zł, należy jednak zwrócić uwagę na znaczące różnice w systemach ochrony zdrowia, w szczególności w sposobie rozliczania oraz kosztach bezpośredniej opieki medycznej.

Ze względu na braku odnalezienia raportu dotyczącego porównania kosztów i/lub efektywności klinicznej strategii leczenia CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX, odnalezionych wyników nie można bezpośrednio zestawić z otrzymanymi w niniejszej analizie.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Erbitux wykonano w oparciu o model ekonomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel®.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

5.2 Technika analityczna

[redacted]

[redacted]

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki dostępne w ramach programu lekowego oraz minimalne wydatki pacjentów porównaniu z kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, przyjętą perspektywę analizy uznano za równoważną perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) i w konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń z tej perspektywy.

5.4 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 25 tygodni, w którym założono ciągłą terapię CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX. Długość horyzontu czasowego oparto o przeciętny czas trwania leczenia. W badaniu *TAILOR* mediana czasu trwania leczenia cetuksymabem wyniosła 32 tygodnie (*Qin 2018*), zaś w badaniu *OPUS* 25 tygodni (podgrupa pacjentów z KRAS/BRAF dzikiego typu, *Bokemeyer 2011*). Dla panitumumabu informacje na temat średniej liczby cykli terapii odnaleziono w analizie weryfikacyjnej Agencji dla terapii PAN+FOLFOX z 2017 roku (*AWA Vectibix 2017*). Średni czas trwania leczenia w ocenianej przez AOTMiT analizie oszacowano na 12,42 cykli (24,84 tygodni). Wartość tę

zaokrąglono na potrzeby analizy do 25 tygodni, zrównując ją tym samym z wartością dla terapii CET+FOLFOX z badania *OPUS*, którą przyjęto w analizie.

5.5 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy o długości nie przekraczającej 1 roku, koszty nie podlegały dyskontowaniu.

5.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2010, w którym przeprowadzono obliczenia. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie zaawansowanego raka jelita grubego w przypadku zastosowania u pacjenta leczenia z wykorzystaniem terapii skojarzonej cetuksymabem lub panitumumabem i chemioterapią w schemacie FOLFOX, przeliczenie tych kosztów na cykle terapii (14 dniowe), a następnie przemnożenie przez ilość cykli leczenia uwzględnionych w modelu (12,5).

5.7 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem zaawansowanego raka jelita grubego.

Koszty terapii skojarzonej CET+FOLFOX porównano z kosztami komparatora, czyli terapii skojarzonej PAN+FOLFOX. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Kategorie kosztów leczenia RAI-R DTC uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Lekowe	Koszty leków celowanych (cetuksymab, panitumumab).
Skojarzona chemioterapia	Koszty terapii FOLFOX
Diagnostyka i monitorowanie	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym
Administracja	Koszty podania leków
Zdarzenia niepożądane	Jedynie w analizie wrażliwości: Koszty występowania neutropenii oraz zmęczenia w 3 bądź 4 stopniu nasilenia podczas stosowania terapii celowanych

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ, danych sprawozdawczych DGL oraz aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia dotyczącym listy leków refundowanych (*MZ 18/02/2020*).

W niektórych przypadkach w dokumencie analizy podawane są wartości zaokrąglone kosztów bądź cen przyjętych w analizie. W modelu ekonomicznym w skoroszycie Microsoft Excel® używano wartości niezaokrąglonych.

5.7.1 Koszty leczenia celowanego (CET, PAN)

Ceny jednostkowe

Zgodnie z wnioskiem o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu Erbitux we wskazaniu leczenia raka jelita grubego, w analizie założono realizację leczenia cetuksymabem w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)", finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W ramach tego samego programu lekowego jest już obecnie rozliczany cetuksymab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI, a także panitumumab (produkt leczniczy Vectibix) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX, będący komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Erbitux przedstawiono w Rozdziale 3 (str. 13). W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leków celowanych.

Tabela 8. Warunki refundacji produktów leczniczych Erbitux oraz Vectibix (*MZ 18/02/2020*).

Kategoria	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto (Limit finansowania)
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	3 545,00 zł	3 828,60 zł	4 020,03 zł
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	709,00 zł	765,72 zł	804,01 zł
Vectibix, 1. fiol a 20 ml	4 800,00 zł	5 184,00 zł	5 443,20 zł
Vectibix, 1 fiol. a 5 ml	1 200,00 zł	1 296,00 zł	1 360,80 zł

Ceny podawane na Obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka. Aby go uwzględnić w analizie, cenę opakowania jednostkowego leku Vectibix wyznaczono na podstawie danych sprawozdawczych NFZ DGL za okres 04.2018-03.2019 (*DGL 28/06/2019*).

Tabela 9. Obliczenie średniej ceny za miligram panitumumabu na podstawie danych DGL NFZ.

Opakowanie	Kwota refundacji za okres 04.2018-03.2019	Ilość zrefundowanych opakować za okres 04.2018-03.2019	Średnia cena refundacji opakowania jednostkowego	Średnia cena za miligram substancji	Ważona średnia cena za miligram substancji
Vectibix, 1. fiol a 20 ml	33 562 294 zł	6 997	4 797,00 zł	11,992 zł	11,991 zł
Vectibix, 1 fiol. a 5 ml	15 877 172 zł	13 243	1 198,88 zł	11,989 zł	

W wariancie podstawowym przyjęto obliczoną powyżej cenę za miligram równą **11,99 zł**.

Dla leku Erbitux cenę opakowania w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS wyznaczono na podstawie danych od Wnioskodawcy (str. 13). [redacted]

[redacted]

W wariancie bez uwzględnienia RSS przyjęto wnioskowane ceny, [redacted]

Koszt na cykl leczenia (14 dni)

W przypadku leczenia cetuksymabem możliwe do zastosowania są dwa schematy dawkowania: w trybie 7-dniowym, w którym lek celowany podawany jest raz na tydzień (w takim przypadku chemioterapia podawana jest jednocześnie z co drugim podaniem cetuksymabu) oraz w trybie 14-dniowym, w którym zarówno cetuksymab, jak i chemioterapia skojarzona podawana jest pacjentowi raz na dwa tygodnie. [redacted] Takie założenie jest spójne z opinią prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego przedstawioną w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej wniosku refundacyjnego dla panitumumabu (*AWA Vectibix 2019*), w której Profesor uznał, że większość chorych powinna otrzymywać cetuksymab w rytmie 2-tygodniowym, zaś ewentualne wykorzystanie rytmu 7-dniowego jest związane wyłącznie z uwarunkowaniami rozliczeniowymi i nie ma uzasadnienia klinicznego.

Przyjęte w analizie dawkowanie przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Dawkowanie leków wykorzystane w analizie.

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie[1)]
Leki celowane		
Cetuksymab	500 mg/m^2, podanie raz na dwa tygodnie [redacted]	920 mg
	Pierwsza dawka nasycająca: 400 mg/m^2, następnie 250 mg/m^2 podawane raz na tydzień [redacted]	Pierwsza dawka: 736 mg Kolejne dawki: 460 mg
Panitumumab	6 mg/kg, podanie raz na dwa tygodnie	448 mg

[redacted]

Na podstawie przyjętych cen za miligram oraz dawkowania poszczególnych substancji wyznaczono koszty leczenia w przeliczeniu na 14-dniowy cykl (zob. Tabela 11). W analizie podstawowej uwzględniono koszty wyłącznie podanej liczby miligramów substancji czynnych, co jest zgodne z zasadami rozliczania substancji czynnych w programach lekowych.

Tabela 11. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl leczenia (analiza podstawowa).

Lek	Dawka na cykl 14-dniowy	Koszt za miligram	Koszt na cykl 14-dniowy
Leki celowane			
Cetuksymab (cykl 14-dniowy)	920 mg	[redacted]	[redacted]
Cetuksymab (cykl 7-dniowy)	Pierwszy cykl: 1 196 mg Kolejne: 920 mg		Pierwszy cykl: [redacted] Kolejne: [redacted]
Panitumumab	448 mg	11,99 zł	5 375 zł

W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto wariant z uwzględnieniem kosztów pełnych fiolek, tj. również niewykorzystanych części leków (panitumumabu i cetuksymabu). Wariant ten odzwierciedla wydatki ponoszone realnie przez świadczeniodawców. Średni wastage przypadający na jedno podanie oszacowano na 50 mg (zarówno w przypadku cetuksymabu i panitumumabu), co wynika z założonego rozkładu normalnego masy ciała i powierzchni ciała oraz dostępnego zakresu zawartości fiolek (100/500 mg – cetuksymab i 100/400 mg – panitumumab). Zużycie leków w pojedynczym cyklu w wariancie z uwzględnieniem wastage, oraz odpowiadające im koszty leków biologicznych, przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl leczenia (z uwzględnieniem wastage - analiza wrażliwości).

Lek	Dawka na cykl 14-dniowy	Koszt za miligram	Koszt na cykl 14-dniowy
Leki celowane			
Cetuksymab (cykl 14-dniowy)	970 mg	[redacted]	[redacted]
Cetuksymab (cykl 7-dniowy)	Pierwszy cykl: 1 296 mg Kolejne: 1 020 mg		Pierwszy cykl: [redacted] Kolejne: [redacted]
Panitumumab	498 mg	11,99 zł	5 974 zł

5.7.2 Koszty skojarzonej chemioterapii

Wyznaczając koszty za miligram dla leków wchodzących w skład schematu FOLFOX-4 (5-fluorouracyl, oksaliplatyna, folinian wapniowy), skorzystano z aktualizowanych comiesięcznie średnich kosztów rozliczeń substancji stosowanych w chemioterapii. Wykorzystano najnowsze dostępne dane za miesiąc kwiecień 2020 r. (*DGL 01/07/2020*).

Tabela 13. Zestawienie cen za miligram substancji czynnej (FOLFOX).

Lek	Cena efektywna na podstawie średnich kosztów rozliczeń NFZ
5-fluorouracyl	0,013 zł/mg
Oksaliplatyna	0,43 zł/mg
Folinian wapniowy	0,15 zł/mg

Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematu FOLFOX przedstawia kolejna tabela.

Tabela 14. Dawkowanie chemioterapii w schemacie FOLFOX-4.

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie[1)]
5-fluorouracyl	2 000 mg/m2, podanie raz na dwa tygodnie	3 680 mg
Oksaliplatyna	85 mg/m2, podanie raz na dwa tygodnie	156 mg
Folinian wapniowy	200 mg/m2, dwa podania na dwa tygodnie	368 mg
[redacted]		

Na podstawie ceny za miligram oraz przyjętego dawkowania wyznaczono koszt skojarzonej chemioterapii w schemacie FOLFOX na 14-dniowy cykl leczenia.

Tabela 15. Koszt skojarzonej chemioterapii na cykl 14-dniowy.

Lek	Dawka na cykl 14-dniowy	Koszt za miligram	Koszt na cykl 14-dniowy
5-fluorouracyl	3 680 mg	0,013 zł	50 zł
Oksaliplatyna	156 mg	0,43 zł	66 zł
Folinian wapniowy	736 mg	0,15 zł	113 zł
Łącznie schemat FOLFOX			**229 zł**

Wyznaczony koszt lekowy skojarzonej chemioterapii nie stanowi kosztu różniącego w analizie, gdyż zarówno cetuksymab, jak i panitumumab podawane są w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Niemniej wpływa on na całkowity koszt leczenia w obu ramionach.

5.7.3 Koszty administracji leczenia

Ze względu na to, że całość terapii odbywałaby się w ramach programu lekowego, koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia oraz diagnostyką i monitorowaniem byłyby rozliczone na zasadach obowiązujących w programie.

Wlewy leków celowanych oraz chemioterapii w ramach schematu FOLFOX rozliczono w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu" o koszcie **486,72 zł** (*DGL 50/2020*). Chemioterapia podawana w ramach schematu FOLFOX wymaga dwóch dni pobytu w szpitalu (wlew ciągły przez 2 doby), dlatego też każdorazowe jej podanie rozliczano naliczając podwójnie powyższe świadczenie. Oznacza to, że na każdy 14-dniowy cykl leczenia koszt administracji oszacowano na **973,44 zł**.

W przypadku 7-dniowego schematu dawkowania cetuksymabu, koszt administracji wyłącznie cetuksymabu (tj. w cyklach bez jednoczesnego podania chemioterapii) oszacowano na **486,72 zł** (jeden dzień hospitalizacji), zaś koszt administracji zarówno cetuksymabu, jak i chemioterapii na **973,44 zł**. Koszt administracji w przeliczeniu na 14-dniowy cykl w przypadku tego schematu dawkowania oszacowano na **1 460,16 zł**.

5.7.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym

Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programach lekowych rozliczane są w ramach rocznych ryczałtów diagnostycznych. Dla programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego kwota ryczałtu wynosi **3 579,50 zł** rocznie (*DGL 50/2020*). Jako, że obie porównywane interwencje byłyby rozliczne w ramach tego programu, koszt ten naliczono w obu porównywanych ramionach.

Horyzont czasowy analizy wyniósł 25 tygodni (Rozdział 5.4, str. 26) lub analogicznie 12,5 cykli 14-dniowych, dlatego też konieczne było przeliczenie ryczałtu rocznego na krótszy okres. W przeliczeniu na 14-dniowy cykl leczenia koszt diagnostyki oraz monitorowania wynosi 137,20 zł.

Dodatkowo w obu ramionach modelu doliczono koszty związane z oznaczeniem mutacji genetycznej. Koszt pojedynczego badania przeprowadzanego w ramach kwalifikacji do leczenia przyjęto za równy 649 zł, co odpowiada cenie świadczenia „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych" (*DSOZ 97/2020*).

5.7.5 Analiza wrażliwości: Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia

W wariancie podstawowym analizy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej (*AKL Erbitux 2020*) porównaniu pośrednim dotyczącego porównania bezpieczeństwa schematów CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX, uwzględniającego badania *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*, wykazano wprawdzie istotne statystycznie różnice w częstości występowania neutropenii i zmęczenia w stopniu nasilenia 3 lub 4 (OR wyniósł odpowiednio 1,80 [CI: 1,07-3,01] dla neutropenii oraz 0,32 [CI: 0,10-0,91] dla zmęczenia), jednakże za główne źródło tych różnic uznano badanie TAILOR (*Qin 2018*). Przyczyna odnotowania zwiększonego ryzyka neutropenii w badaniu TAILOR nie jest do końca jasna, zważywszy na fakt, że w pozostałych badaniach ryzyko jej wystąpienia było podobne między analizowanymi grupami, a sama neutropenia nie jest wskazywana jako zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla terapii anty-EGFR. Szczegółową dyskusję dotyczącą profili bezpieczeństwa porównywanych terapii z uwzględnieniem kwestii związanych z porównaniem pośrednim przedstawiono w *AKL Erbitux 2020*. Wobec wspomnianych niepewności, zdecydowano się odstąpić od uwzględniania kosztów zdarzeń niepożądanych w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej.

Celem analizy wpływu przyjętego postępowania na wyniki analizy, zdecydowano się przygotować alternatywny wariant analizy, w którym, korzystając z wyników wspomnianego porównania pośredniego oraz szacunkowych kosztów wystąpienie zdarzenia niepożądanego, uwzględniono koszty tych dwóch zdarzeń niepożądanych w obu porównanych ramionach.

Jednostkowy koszt leczenia neutropenii oszacowano na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX (*AWA Vectibix 2017*), w której to koszt tego zdarzenia niepożądanego oszacowano na 1 382,04 zł. Koszt jednostkowy leczenia zmę-

czenia oszacowano na **40 zł**, przyjmując, że w przypadku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u pacjenta odbędzie one pojedynczą konsultację lekarską (rozliczaną w ramach świadczenia „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu"; wartość punktowa świadczenia obowiązująca od 1 lipca 2020 r.; zał. 4 do *DSOZ 25/2020*).

Częstotliwość neutropenii w stopni 3 lub 4 w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na 61,9%, zaś zmęczenia na 12,9% (*Qin 2018*). W ramieniu PAN+FOLFOX, korzystając z wyznaczonego w porównaniu pośrednim ilorazu szans, częstotliwości te oszacowano na odpowiednio: neutropenia - 47,4% (OR = 1,80) i zmęczenie – 31,6% (OR = 0,32).

Łącznie koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CET+FOLFOX oszacowano na **860,64 zł**, zaś w ramieniu PAN+FOLFOX na **668,30 zł**. Wykorzystane w oszacowaniu dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 16. Podsumowanie kosztów zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości).

Interwencja	Koszt jednostkowy zdarzenia niepożądanego	Iloraz szans względem CET+FOLFOX	Częstotliwość występowania	Koszt ważony zdarzenia niepożądanego
Neutropenia (st. ≥3)				
CET+FOLFOX	1 382,04 zł	nd.	61,9%	855,48 zł
PAN+FOLFOX		1,80	47,4%	655,64 zł
Zmęczenie (st. ≥3)				
CET+FOLFOX	40,00 zł	nd.	12,9%	5,16 zł
PAN+FOLFOX		0,32	31,6%	12,66 zł

5.8 Walidacja modelu

5.8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 40).

5.8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (Rozdział 4, str. 13). Do wyników przeglądu włączono dwie publikacje (*Tikhonova 2018* oraz *Huxley 2017*). Porównania ich wyników z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 8, str. 43).

5.9 Zestawienie parametrów modelu

5.9.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 17. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	25 tygodni	Założenie własne (dożywotni horyzont czasowy)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty za miligram substancji czynnych		
Panitumumab	11,99 zł	*DGL 28/06/2019*
5-fluorouracyl	0,013 zł	*DGL 01/07/2020*
Oksaliplatyna	0,43 zł	*DGL 01/07/2020*
Folinian wapniowy	0,15 zł	*DGL 01/07/2020*

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
	Koszty cetuksymabu	
Cena za opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	[redacted]	Dane od Wnioskodawcy, *MZ 18/02/2020*
Cena za opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	[redacted]	Dane od Wnioskodawcy, *MZ 18/02/2020*
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty administracji oraz diagnostyki	
Koszt za dzień hospitalizacji	486,72 zł	*DGL 50/2020*
Ilość dni hospitalizacji na podanie chemioterapii FOLFOX	2	Założenie własne
Ilość dni hospitalizacji na podanie wyłącznie leku celowanego	1	Założenie własne
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	3 579,50 zł	*DGL 50/2020*

5.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	Koszt panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ	11,99 zł/mg	-	13,61 zł/mg	*MZ 18/02/2020*
3	Uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych	Brak uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych	-	Uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych	Założenie własne, szczegóły omówiono w Rozdziale 5.7.5 (str. 33)
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	Uwzględnienie kosztów niewykorzystanych części leków (wastage)	Uwzględniono koszty zużytych miligramów CET i PAN	-	Uwzględniono koszty pełnych fiolek CET i PAN	Średnia liczba niewykorzystanych mg leków w pojedynczym podaniu obliczona na podstawie dostępnych wielkości fiolek oraz rozkładu normalnego masy / powierzchni ciała
[redacted]					

6 Wyniki analizy ekonomicznej

6.1 Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie kosztów porównywanych interwencji w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Zestawienie kosztów porównywanych interwencji.

Kategoria kosztów		CET+FOLFOX	PAN+FOLFOX	Inkrementalne	Zmiana
Koszt leku	Z RSS	[redacted]	67 181 zł	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Koszt chemioterapii		2 858 zł	2 858 zł	0 zł	0,0%
Koszt administracji		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki		2 364 zł	2 364 zł	0 zł	0,0%
Całkowity koszt	**Z RSS**	[redacted]	**84 571 zł**	[redacted]	[redacted]
	Bez RSS	[redacted]		[redacted]	[redacted]

Całkowite koszty porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [redacted] (CET+FOLFOX) i **84,6 tys. zł** (PAN+FOLFOX). Z czterech uwzględnionych kategorii kosztów, jedynie w dwóch zaobserwowano różnice pomiędzy rozważanymi schematami. Oszczędność dla płatnika związana z kosztami refundacji leków celowanych (cetuksymabu i panitumumabu) oszacowano na około [redacted], co związane jest z niższym kosztem cetuksymabu za cykl leczenia. Jednocześnie, ze względu na częstsze podania leku u [redacted] pacjentów przyjmujących cetuksymab w schemacie 7-dniowym, koszty administracji wzrastają o [redacted]. Całkowita oszczędność inkrementalna płatnika w przypadku leczenia pacjenta z wykorzystaniem cetuksymabu zamiast panitumumabu wynosi [redacted], co oznacza około [redacted] oszczędności w kosztach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Inkrementalne wyniki analizy przedstawiono na Wykres 2.

Wykres 2. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów.

W wariancie bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka koszty refundacji cetuksymabu wzrastają z [redacted] do [redacted]. Całkowite koszty terapii CET+FOLFOX wynoszą w tym wariancie [redacted] i są wyższe od kosztów komparatora o [redacted].

6.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Erbitux, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

W obliczeniach przyjęto, że cena poszczególnych opakowań będzie ustalana na podstawie proporcji ilości substancji w danym opakowaniu (równoważnie przyjęto identyczne ceny za miligram substancji w obu opakowaniach).

Tabela 20. Wyniki analizy progowej hurtowej ceny zbytu brutto produktu Erbitux.

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto	Progowa hurtowa cena zbytu brutto
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	[redacted]	[redacted]
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	[redacted]	[redacted]

Ceny progowe są wyższe od zaproponowanych przez Wnioskodawcę cen w ramach instrumentu dzielenia ryzyka o [redacted] oraz niższe od limitów finansowania ustalonych w oparciu o proponowane urzędowe ceny zbytu o [redacted].

[redacted]

6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

6.3.1 Wariant z RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS).

Scenariusz	Koszty CET+FOLFOX	Koszty PAN+FOLFOX	Różnica kosztów	Zmiana względem analizy podstawowej	Koszty refundacji CET	Cena progowa netto Erbitux 100 ml	Cena progowa netto Erbitux 20 ml
Podstawowy	[redacted]	**84 571 zł**	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
1a	[redacted]	84 571 zł	[redacted]	14,6%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1b	[redacted]	84 571 zł	[redacted]	-58,2%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	93 629 zł	[redacted]	174,6%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	85 239 zł	[redacted]	-3,7%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4a	[redacted]	77 527 zł	[redacted]	5,5%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4b	[redacted]	91 620 zł	[redacted]	-7,6%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	92 066 zł	[redacted]	73,9%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poprzez sufiks „a" oznaczono wariant minimalny danego scenariusza, zaś poprzez „b" wariant maksymalny.

Nie licząc scenariusza numer 2, który jest zasadny przede wszystkim w wariancie bez uwzględnienia RSS. różnica kosztów pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia wahała się od [redacted] do [redacted] oszczędności dla płatnika publicznego. Minimalną różnicę kosztów uzyskano przy założeniu maksymalnego odsetka pacjentów stosujących cetuksymab w schemacie 7-dniowym (scenariusz 1b). Znaczna zmienność w tym scenariuszu wynika z faktu, że schemat dawkowania 7-dniowy wiąże się z dodatkowymi kosztami administracji (18,3 tys. zł vs. 12,2 tys. zł w przypadku schematu 14-dniowego), a także nieznacznie wyższymi kosztami lekowymi cetuksymabu, ze względu na wyższą dawkę w pierwszym 14-dniowym cyklu leczenia (650 mg, w pozostałych cyklach 500 mg).

Największe oszczędności płatnika występują w scenariuszu z uwzględnieniem kosztów niewykorzystanych części substancji czynnych (scenariusz 5). Wynik ten jest efektem średnio mniejszego (procentowo) poziomu wastage podczas stosowania cetuksymabu – przeciętna strata leków liczona w miligramach wynosi 50 mg dla obu leków, jednak stanowi ona ok. 10% zawartości fiolek panitumumabu i jedynie ok. 5% - cetuksymabu.

W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości zaobserwowana zmienność jest znacząco niższa i nie powoduje zmian w wynikach inkrementalnych większych niż [redacted].

Jak wspomniano powyżej, znaczący wpływ na wyniki analizy ma częstotliwość dawkowania cetuksymabu. Zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem cetuksymab należy podawać w rytmie tygodniowym (*ChPL Erbitux*), jednakże w praktyce jest on również stosowany z częstotliwością podań co dwa tygodnie, co dopuszcza również aktualnie obowiązujący program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (*MZ 18/02/2020*). [redacted] jednakże osiągane w wariantach skrajnych wartości nie zmieniają znaczącą interpretacji wyników – refundacja leku Erbitux w rozważanym wskazaniu spowodowałaby oszczędności dla płatnika publicznego niezależnie od przyjętych odsetków dawkowania.

6.3.2 Wariant bez RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS).

Scenariusz	Koszty CET+FOLFOX	Koszty PAN+FOLFOX	Różnica kosztów	Zmiana względem analizy podstawowej	Koszty refundacji CET	Cena progowa netto Erbitux 100 ml	Cena progowa netto Erbitux 20 ml
Podstawowy	[redacted]	**84 571 zł**	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
1a	[redacted]	84 571 zł	[redacted]	-3,2%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1b	[redacted]	84 571 zł	[redacted]	12,7%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	93 629 zł	[redacted]	-34,7%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	85 239 zł	[redacted]	0,7%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4a	[redacted]	77 527 zł	[redacted]	-14,8%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4b	[redacted]	91 620 zł	[redacted]	15,4%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	92 066 zł	[redacted]	-7,5%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poprzez sufiks „a" oznaczono wariant minimalny danego scenariusza, zaś poprzez „b" wariant maksymalny.

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienił wnioskowania z analizy podstawowej. W scenariuszu numer 2, w którym przyjęto ceny panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ, dodatkowy

koszt inkrementalny dla płatnika wyniósł [redacted]

W scenariuszu podstawowym inkrementalne koszty lekowe stanowią ponad [redacted] całkowitych kosztów inkrementalnych. Z tego powodu scenariusze analizy wrażliwości, w których testowano parametry niemające wpływu na koszty lekowe (np. uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych) nie mają znaczącego wpływu na wyniki analizy. Z drugiej strony, w scenariuszu 4, w którym modyfikowano charakterystykę populacji docelowej (średnia waga, powierzchnia ciała pacjenta), które mają bezpośredni wpływ na dawkowanie leków, zaobserwowano znaczne zmiany w wartości kosztów inkrementalnych w zakresie około 15% różnicy względem scenariusza podstawowego.

Uwzględnienie kosztów niewykorzystanych części substancji czynnych (scenariusz 5) prowadziło do zmniejszenia inkrementalnych kosztów o 7,5% względem analizy podstawowej.

7 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mogły mieć wpływ na wyniki bądź też stanowić źródło niepewności dla przeprowadzonego modelowania ekonomicznego.

Pominięcie kosztów zdarzeń niepożądanych

Przeprowadzone w ramach analizy klinicznej (*AKL Erbitux 2020*) porównanie pośrednie bezpieczeństwa schematów CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX wykazało istotne statystycznie różnice w częstości występowania dwóch zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub 4. pomiędzy porównywanymi terapiami: neutropenii oraz zmęczenia. Za główne źródło tych różnic uznano badanie *TAILOR* (*Qin 2018*). Przyczyna odnotowania zwiększonego ryzyka neutropenii w badaniu *TAILOR* nie jest do końca jasna, zważywszy na fakt, że w pozostałych badaniach ryzyko jej wystąpienia było podobne między analizowanymi grupami, a sama neutropenia nie jest wskazywana jako zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla terapii anty-EGFR.

Szczegółową dyskusję dotyczącą profili bezpieczeństwa porównywanych terapii z uwzględnieniem kwestii związanych z porównaniem pośrednim przedstawiono w *AKL Erbitux 2020*.

Należy jednak podkreślić, że nieuwzględnienie kosztów leczenia tych zdarzeń w analizie podstawowej ma niewielki wpływ na koszty całkowite porównywanych technologii, co przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W szczególności ich uwzględnienie nie zmieniłoby wnioskowania analizy oraz nie miałoby znacznego wpływu na wyniki inkrementalne, czy też wyznaczone ceny progowe dla leku Erbitux.

Udział schematów dawkowania cetuksymabu

[redacted]

8 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W rozważanej populacji chorych leczonych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS oraz nieobecną mutacją w genie BRAF V600E, refundowany jest obecnie panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX, który przyjęto za komparator dla wnioskowanej interwencji.

[redacted]

W analizie podstawowej, w przyjętym 25 tygodniowym horyzoncie czasowym, odpowiadającym długości trwania przeciętnej terapii zarówno cetuksymabem, jak i panitumumabem, wnioskowana interwencja jest terapią tańszą od obecnie refundowanego komparatora (uwzględniając proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka), generującą około [redacted] oszczędności dla płatnika publicznego, w przeliczeniu na jedną terapię o przeciętnej długości, przy jednoczesnym zachowaniu równoważnej skuteczności klinicznej (*AKL Erbitux 2020*). Szczegółowo do wyników analizy odniesiono się w kolejnym rozdziale, zawierającym wnioski końcowe (Rozdział 9, str. 46).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne. W żadnym z wariantów analizy nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do wariantu podstawowego, tzn. CET+FOLFOX pozostawał we wszystkich z nich strategią tańszą od porównywanego schematu PAN+FOLFOX. Najmniej korzystnymi dla ocenianej interwencji wariantami są te, w którym przyjęto większy udział terapii cetuksymabem w rytmie 7-dniowym [redacted] Oczekiwane oszczędności dla płatnika na jednego pacjenta wynoszą w tych wariantach odpowiednio [redacted] oraz [redacted] W wariancie uwzględniającym koszty niewykorzystanych części leków, tj. odzwierciedlającym wydatki na leki z perspektywy świadczeniodawców, wyniki były korzystniejsze dla ocenianej interwencji, co wyniki z mniejszej (względnej) straty leku w przypadku cetuksymabu. Analiza wrażliwości potwierdza więc wnioski z wariantu podstawowego, o tym że wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji dla leku Erbitux będzie stanowić źródło dodatkowych oszczędności dla płatnika publicznego.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 4.3, str. 13). Do wyników przeglądu włączono cztery publikacje. Dwie z nich, *Tikhonova 2018* oraz *Huxley 2017* dotyczyły porównania CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX, zaś w analizach *Bai 2019* i *Wang 2019* porównywano CET+FOLFOX wyłącznie z leczeniem schematem FOLFOX w oparciu o dane kliniczne z badania *TAILOR*.

W obu analizach dotyczących porównania z panitumumabem wykorzystano technikę analizy kosztów-użyteczności, w warunkach brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniały one jedynie bezpośrednie koszty medyczne wynikające z terapii zaawansowanego raka jelita grubego, przyjmując perspektywę płatnika publicznego.

Obie analizy oparto na modelu Markowa o dożywotnim horyzoncie czasowym, w którym pacjenci poddawani byli kolejnym liniom leczenia zaawansowanego. Porównywanymi interwencjami było zastosowanie w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej cetuksymabu bądź panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX.

W analizie *Tikhonova 2018* CET+FOLFOX był interwencją tańszą (312 tys. zł vs. 327 tys. zł w przypadku PAN+FOLFOX), ale i mniej skuteczną (1,67 QALY vs. 1,86 QALY w ramieniu komparatora). Same koszty refundacji cetuksymabu oszacowano na 148 tys. zł, zaś panitumumabu na 132 tys. zł.

Wyniki analizy *Huxley 2017* są odwrotne: CET+FOLFOX jest w niej interwencją droższą (335 tys. zł vs. 305 tys. zł), ale i skuteczniejszą (generującą 1,61 QALY w stosunku do 1,41 QALY w ramieniu komparatora). Koszty refundacji leków celowanych w pierwszej linii oszacowano w niej na 149 tys. zł (cetuksymab) oraz 135 tys. zł (panitumumab).

[redacted]

W obu analizach koszty refundacji cetuksymabu w pierwszej linii leczenia są wyższe od kosztów panitumumabu (*Tikhonova 2018*: 148 vs. 132 tys. zł; *Huxley 2017*: 149 vs. 135 tys. zł). Jest to zbieżne z wynikiem analizy w wariancie bez uwzględnienia RSS, w którym przyjęto również cenę panitumumabu na poziomie obecnie obowiązujących limitów finansowania (wariant 2 analizy wrażliwości), w której koszt refundacji cetuksymabu oszacowano na [redacted], zaś panitumumabu na 76 tys. zł.

9 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w terapii zaawansowanego raka jelita grubego jest strategią opłacalną kosztowo dla płatnika publicznego, w porównaniu do aktualnie refundowanego w tym wskazaniu leczenia z wykorzystaniem panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX. Oszczędność dla płatnika publicznego jest jednocześnie osiągana przy zachowaniu równorzędnych efektów klinicznych leczenia, na co wskazują wyniki porównania obu interwencji w ramach przeprowadzonej równolegle analizy klinicznej (*AKL Erbitux 2020*).

Całkowitą oszczędność dla płatnika publicznego, w przeliczeniu na jedną terapię o przeciętnej długości (12,5 cykli leczenia) oszacowano na [redacted], przy całkowitych kosztach leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu równych [redacted], zaś panitumumabu – 84,6 tys. zł. Oznacza to zmniejszenie kosztów leczenia o około [redacted].

Różnica w kosztach wyłącznie refundacji leków wynosi [redacted] ([redacted] oszczędności dla płatnika), jednakże jest ona nieznacznie redukowana na etapie kosztów ponoszonych przez płatnika na świadczenia zdrowotne w kategoriach kosztów administracji leczenia.

Wzrost kosztów administracji leczenia o 608 zł w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię związany jest z [redacted] Uwzględnienie wyłącznie tego schematu w analizie ekonomicznej prowadzi do braku różnic w kategorii kosztów administracji pomiędzy porównywanymi interwencjami i tym samym do wzrostu oszczędności płatnika do [redacted], co oznacza [redacted] zmniejszenie obecnych wydatków płatnika.

Podsumowując wyniki analizy, zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka w pełni pokrywa dodatkowe wydatki płatnika związane z częstszą administracją cetuksymabu w schemacie 7-dniowym, a także skojarzone z występowaniem zdarzeń niepożądanych, pozwalając dodatkowo obniżyć wydatki płatnika publicznego o około [redacted] w stosunku do obecnych wydatków na leczenie z wykorzystaniem panitumumabu. Biorąc również pod uwagę wykazaną w ramach analizy klinicznej (*AKL Erbitux 2020*) równoważną skuteczność obu porównywanych interwencji, wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji dla leku Erbitux jest korzystne z punktu widzenia płatnika publicznego,

gdyż pozwoli ono obniżyć wydatki na refundację leków, bez utraty osiąganych w populacji docelowej efektów zdrowotnych.

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	• ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	• przygotowanie modelu ekonomicznego • opis metodyki analizy • przegląd systematyczny badań ekonomicznych • analiza kosztów • walidacja modelu • przeprowadzenie obliczeń i opis wyników • przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości • opis ograniczeń analizy, dyskusja
[redacted]	• bieżące konsultacje
[redacted]	• korekta i formatowanie tekstu • ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

Spis Tabel

Tabela 1. Warunki refundacji leku Erbitux w ramach programu lekowego. 14
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux w terapii skojarzonej ze schematem FOLFOX. 14
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed. 16
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase. 17
Tabela 5. Opis odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. 19
Tabela 6. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach zagranicznych agencji HTA. ...22
Tabela 7. Kategorie kosztów leczenia RAI-R DTC uwzględnione w modelu ekonomicznym. 27
Tabela 8. Warunki refundacji produktów leczniczych Erbitux oraz Vectibix (*MZ 18/02/2020*). 28
Tabela 9. Obliczenie średniej ceny za miligram panitumumabu na podstawie danych DGL NFZ. 29
Tabela 10. Dawkowanie leków wykorzystane w analizie. 30
Tabela 11. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl leczenia (analiza podstawowa). 30
Tabela 12. Koszty lekowe w przeliczeniu na cykl leczenia (z uwzględnieniem wastage - analiza wrażliwości). 31
Tabela 13. Zestawienie cen za miligram substancji czynnej (FOLFOX). 31
Tabela 14. Dawkowanie chemioterapii w schemacie FOLFOX-4. 31
Tabela 15. Koszt skojarzonej chemioterapii na cykl 14-dniowy. 32
Tabela 16. Podsumowanie kosztów zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości). 34
Tabela 17. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa. 35
Tabela 18. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. 36
Tabela 19. Zestawienie kosztów porównywanych interwencji. 37
Tabela 20. Wyniki analizy progowej hurtowej ceny zbytu brutto produktu Erbitux. 39
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS). 40
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości (bez uwzględnienia RSS). 41

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych. 18
Wykres 2. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów. 38

Piśmiennictwo

AKL Erbitux 2020 [redacted] Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2020.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

APD Erbitux 2020 [redacted]Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2020.

AWA Vectibix 2017 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.30.2017. Data ukończenia: 6 październik 2017 r.

AWMSG 2015 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) - cetuximab (Erbitux). Dostęp online: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407 , data dostępu: 23.01.2020.

Bai 2019 Bai L, Zhang P, Zhou K, Liao W, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2019;11:10419-10426.

Bokemeyer 2011 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1535-46.

CADTH 2014 CADTH Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer – Details. Dostęp online: https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details , data dostępu: 23.01.2020.

ChPL Erbitux Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji. Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141205130402/anx_130402_pl.pdf , data dostępu: 14.11.2019.

DGL 01/07/2020 Komunikat DGL NFZ z dnia 1 lipca 2020 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r.

https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7748.html

DGL 50/2020 Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

DGL 28/06/2019 Komunikat DGL z dnia 28 czerwca 2019 dotyczący 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 miesiąc marzec 2019 r.

DSOZ 25/2020 Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

DSOZ 97/2020 Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Huxley 2017 Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, Peters J, Bond M, Napier M, Hoyle M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (re-

view of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2017 Jun;21(38):1-294.

MZ 02/04/2012 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

MZ 18/02/2020 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.

NICE 2017 NICE. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Guidance. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/Guidance/ta439 , data dostępu: 23.01.2020.

PBAC 2014 PBAC. Cetuximab; solution for intravenous (IV) infusion, 100 mg in 20 mL & 500 mg in 100 mL; Erbitux®. Dostęp online: http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/cetuximab-psd-11-2014 , data dostępu: 23.01.2020.

Qin 2018 Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, Li W, Xu N, Lin LZ, Wu Q, Li Y, Yang J, Pan H, Ouyang X, Qiu W, Wu K, Xiong J, Dai G, Liang H, Hu C, Zhang J, Tao M, Yao Q, Wang J, Chen J, Eggleton SP, Liu T. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. J Clin Oncol. 2018 Oct 20;36(30):3031-3039.

Sacco 2010 Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body Surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933.

SMC 2014 Scottish Medicine Consortium. Cetuximab (Erbitux). Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cetuximab-erbitux-fullsubmission-101214/ , data dostępu 23.01.2020.

Tikhonova 2018 Tikhonova IA, Huxley N, Snowsill T, Crathorne L, Varley-Campbell J, Napier M, Hoyle M. Economic Analysis of First-Line Treatment with Cetuximab or Panitumumab for RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer in England. Pharmacoeconomics. 2018 Jul;36(7):837-851.

Ustawa 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wang 2019 Wang H, Huang L, Gao P, Zhu Z, Ye W, Ding H, Fang L. Cost-effectiveness analysis of cetuximab combined with chemotherapy as a first-line treatment for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer based on the TAILOR trial. BMJ Open. 2020 Feb 12;10(2):e030738.