

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## Erbitux<sup>®</sup> (cetuksymab)

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

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[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 .....	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	9
1 Cel analizy.....	10
2 Metodyka .....	10
2.1 Porównywane scenariusze .....	11
2.2 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erbitux i wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
2.3 Perspektywa analizy.....	14
2.4 Horyzont czasowy .....	14
3 Populacja docelowa.....	14
3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych, kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego.....	15
3.2 Trend zachorowalności.....	19
3.3 Udziały rynkowe poszczególnych interwencji.....	23
3.3.1 Scenariusz istniejący.....	23
3.3.2 Scenariusz nowy .....	24
3.3.3 Podsumowanie oszacowania udziałów rynkowych .....	26
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	26
3.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	27
3.6 Warianty skrajne analizy .....	29
3.6.1 Wariant minimalny.....	29
3.6.2 Wariant maksymalny.....	29
3.7 Analiza kosztów .....	30
3.7.1 Koszty leczenia celowanego (CET, PAN) .....	31
3.7.2 Koszty skojarzonej chemioterapii.....	33
3.7.3 Koszty administracji leczenia.....	34
3.7.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym .....	35

3.7.5	Analiza wrażliwości: Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia.....	35
4	Zestawienie parametrów modelu .....	36
4.1	Analiza podstawowa .....	36
4.2	Analiza wrażliwości .....	37
5	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	38
6	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	39
6.1	Wariant podstawowy.....	40
6.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	40
6.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	42
6.2	Wariant minimalny .....	43
6.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	43
6.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	45
6.3	Wariant maksymalny .....	46
6.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	46
6.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	48
6.4	Przewidywane zużycie opakowań Erbitux.....	49
6.5	Analiza wrażliwości .....	50
6.5.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	51
6.5.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	54
7	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	56
8	Aspekty etyczne i społeczne.....	56
9	Dyskusja i ograniczenia.....	57
10	Wnioski końcowe .....	58
11	Załączniki.....	60
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	60
	Spis Tabel .....	61
	Spis Wykresów .....	62
	Piśmiennictwo.....	63

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
CET	cetuksymab
CTH	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
FOLFIRI	schemat chemioterapii (folinian wapniowy, irynotekan, fluorouracyl)
FOLFOX	schemat chemioterapii (folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i> )
PAN	panitumumab
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
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
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego cetuksymab (Erbitux) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (folinian wapnia, 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

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego rozszerzenia programu lekowego), w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego wprowadzenia zmian. Horyzont czasowy analizy obejmował okres od 01.2021 do 12.2023.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Erbitux oszacowano w oparciu o dane z literatury oraz oszacowania Krajowego Rejestru Nowotworów w zakresie liczby nowych rozpoznań chorób onkologicznych (zachorowalności).

Do określenia aktualnych oraz przyszłych pozycji rynkowych opcjonalnych strategii leczenia w pierwszej linii choroby zaawansowanej posłużyły oszacowania przedstawione przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (prof. dr hab. Maciej Krzakowski) w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji w toku oceny technologii medycznej PAN+FOLFOX w 2017 roku (*AWA Vectibix 2017*), uzupełnione założeniami oraz obliczeniami własnymi przeprowadzonymi na podstawie danych dotyczących kwot refundacji publikowanych przez NFZ.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej oraz udziałów docelowych terapii CET+FOLFOX.

Ze względu na pełne finansowanie leczenia z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty nie zostały podane dyskontowaniu.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne: refundacji leczenia celowanego (cetuksymab, panitumumab), chemioterapii skojarzonej, administracji leczenia, diagnostyki

oraz monitorowania, a także kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.

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

### Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania schematu CET+FOLFOX oszacowano na kolejno **2 186** pacjentów w pierwszym, **2 233** w drugim oraz **2 280** w trzecim roku horyzontu czasowego.

Roczny wzrost populacji docelowej oszacowano na około **47** pacjentów (trend liniowy dopasowany do danych KRN).

Uwzględniając przyjęte w analizie udziały rynkowe, w pierwszym roku analizy z wykorzystaniem CET+FOLFOX leczonych będzie [redacted] pacjentów, w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

### Analiza wpływu na budżet

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

W podstawowym wariantcie analizy, całkowite wydatki płatnika w rozważanej populacji docelowej oszacowano na **151,4 mln zł**, **154,6 mln zł** i **157,9 mln zł** w kolejnych latach scenariusza aktualnego oraz [redacted], [redacted] i [redacted] w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na **oszczędności dla płatnika publicznego** związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux. W pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego wyniosą one [redacted], w drugim [redacted], zaś w trzecim [redacted].

Oszacowane wydatki na refundację cetuksymabu (w skojarzeniu z FOLFOX) wyniosą [redacted] w pierwszym, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Oszczędności płatnika w wariantach: minimalnym i maksymalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted] w pierwszym, [redacted] [redacted] w drugim oraz [redacted] [redacted] w trzecim roku analizy.

#### Wariant bez uwzględnienia RSS

W podstawowym wariantcie analizy, wydatki płatnika publicznego w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu Erbitux wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] w pierwszym, [redacted] w drugim oraz [redacted] w trzecim roku analizy.

Dodatkowe wydatki w wariantach: minimalnym i maksymalnym wynoszą kolejno [redacted] [redacted] w pierwszym, [redacted] [redacted] w drugim oraz [redacted] [redacted] w trzecim roku analizy.

## Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Erbitux w ramach skojarzenia z chemioterapią w schemacie FOLFOX w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego spowoduje zmniejszenie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

środków publicznych w ciągu pierwszych trzech lat od zakładanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla cetuksymabu, pod warunkiem realizacji instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Erbitux. Jednocześnie pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego zyskają dodatkową opcję terapeutyczną o skuteczności nie mniejszej, niż obecnie dostępne i refundowane w tym wskazaniu terapie.



**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) o wskazanie leczenia w pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX.

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 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do zastosowania produktu Erbitux,
- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFOX) oraz nowym (stan po wprowadzeniu rozszerzenia wskazań refundacyjnych),
- Oszacowanie kosztów wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, stosowanych w populacji docelowej,
- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Erbitux.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Erbitux oszacowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którego szczegóły przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*). Uzupełnieniem oszacowania liczebności było ustalenie aktualnie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej oraz ich udziałów

rynkowych. Posłużono się w tym celu oszacowaniami Analityków Agencji przeprowadzonymi na potrzeby analizy weryfikacyjnej wniosku o refundację panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (*AWA Vectibix 2017*), uzupełnionymi oszacowaniami własnymi na podstawie danych refundacyjnych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych terapii CET+FOLFOX. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Excel® 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz zapisami Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

- **Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie, z którym produkt leczniczy Erbitux nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach skojarzenia z FOLFOX, a chorzy z populacji docelowej otrzymują opcje terapeutyczne obecnie refundowane w ramach świadczeń gwarantowanych – panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX, cetuksymab w skojarzeniu z FOLFIRI, lub też leczenie wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI.
- **Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Erbitux. W wariantcie podstawowym scenariusza nowego, CET+FOLFOX przejmuje część udziałów przypisanych w scenariuszu istniejącym terapii PAN+FOLFOX, nie mając jednocześnie wpływu na udziały pozostałych terapii.

## 2.2 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 w schemacie 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 <sup>1)</sup>	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto <sup>2)</sup>	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

<sup>1)</sup> Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT (8%) naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

Założenia dotyczące warunków rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Erbitux w programie leczenia raka jelita grubego podsumowano w Tabeli 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 <sup>1)</sup>	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu	██████████	██████████
Cena hurtowa <sup>2)</sup>	██████████	██████████
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1057. Cetuximab”	
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD	████████████████████████████████████████	
Dzienny koszt terapii <sup>3)</sup>	██████████	██████████
Wysokość limitu finansowania	██████████	██████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	████████████████████████████████████████ ████████████████████████████████████████ ████████████████████████████████████████	████████████████████████████████████████ ████████████████████████████████████████ ████████████████████████████████████████

<sup>1)</sup> Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

<sup>3)</sup> 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.

## 2.3 Perspektywa analizy

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

## 2.4 Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego wprowadzenia zmian.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2021 roku. W związku z powyższym horyzont czasowy analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2021-2023.

## 3 Populacja docelowa

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

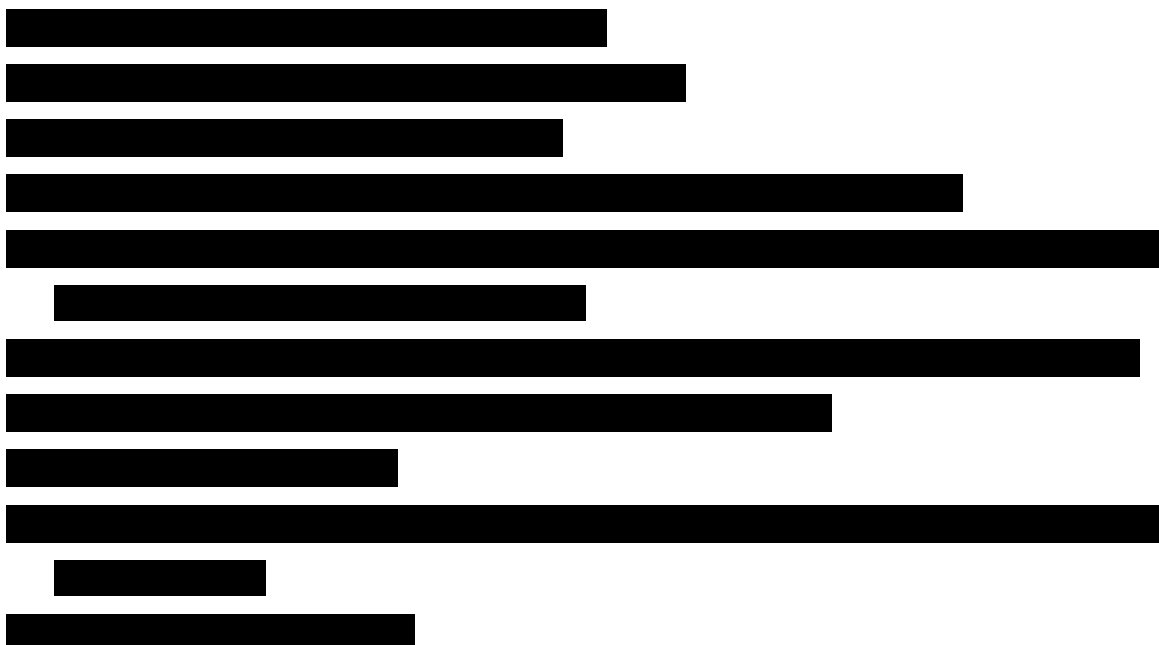
W celu oszacowania rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do zastosowania produktu Erbitux wykorzystano raportowaną przez Krajowy Rejestr Nowotworów (*KRN 2020*) zachorowalność na nowotwory (według ICD-10):

- C18: Nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19: Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20: Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Wychodząc od zachorowalności, poprzez uwzględnienie kolejno kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, oszacowano liczebność populacji docelowej.

### 3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych, kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono wszystkie istotne kryteria włączenia do leczenia cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX:



Oszacowanie przedstawiono dla pierwszego roku po zakładanym rozszerzeniu wskazań do stosowania cetuksymabu o skojarzenie ze schematem FOLFOX, przyjmując, jako datę wprowadzenia przedmiotowej zmiany początek 2021 roku (1 stycznia 2021 r.).

W kolejnych akapitach przedstawiono metodykę przeprowadzonego oszacowania.

#### Liczba nowych rozpoznań raka jelita grubego: 20 435 pacjentów

Liczbę nowych zachorowań na raka jelita grubego (ICD10: C18-C20) oparto na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, który od 1999 roku prowadzi szczegółowy rejestr przypadków zachorowań na nowotwory (*KRN 2020*).

Na podstawie liczby nowych rozpoznań ICD-10: C18: Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19: Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego i C20: Nowotwór złośliwy odbytnicy u osób powyżej 15 roku życia w latach 1999-2017, wykonano prognozę zachorowalności na kolejne lata, uwzględniając najlepiej dopasowany do danych ( $R^2 = 98,9\%$ ) liniowy trend wzrostu. Szczegóły dopasowania trendu przedstawiono w rozdziale 3.2 (str. 19).

Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego u osób dorosłych w 2021 roku wynosi **20 435** przypadków. Liczbę tą przyjęto, jako podstawę dalszych obliczeń populacji docelowej.

#### Liczba pacjentów w stadium uogólnionym: 9 855 pacjentów

W kolejnym etapie uwzględniono chorych, u których rak jelita grubego jest diagnozowany w stadium uogólnionym oraz chorych z rozpoznaniem CRC we wcześniejszych stadiach zaawansowania, u których nastąpi wznowa uogólniona. Na podstawie przeglądu literatury przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej załącznik do wniosku refundacyjnego dla technologii medycznej Vectibix (panitumumab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego, przyjęto odsetek pacjentów z CRC z rozpoznaniem w stadium uogólnienia na poziomie 24,8% (*BIA Vectibix 2017*). Liczba pacjentów z rozpoznaniem *de novo* mCRC wynosi zatem 5 062 chorych ( $20\,435 \times 24,8\%$ ).

Spośród pacjentów, którzy w momencie rozpoznania raka jelita grubego znajdują się we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium CRC (75,2% nowych rozpoznań), uwzględniono następnie odsetek pacjentów, u których nastąpi progresja do stadium uogólnionego, wykorzystując dane z analizy *Tappenden 2007*, wykonanej na zlecenie NICE, mającej na celu ocenę stosowania bewacyzumabu



oraz cetuksymabu w leczeniu mCRC. Zgodnie z jej wynikami, odsetek pacjentów, u których wystąpi wznowa uogólniona wynosi 31,2%. Liczba pacjentów, u których zatem nastąpi uogólniony nawrót CRC, wynosi 4 793 chorych ( $20\,435 \times 75,2\% \times 31,2\%$ ).

Łączna liczba pacjentów w stadium mCRC, wynosi zatem **9 855** chorych ( $5\,062 + 4\,793$ ).

#### Pacjenci z mCRC otrzymujący chemioterapię 1. linii: 6 405 pacjentów

W kolejnym etapie oszacowania wielkości populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium uogólnionym, którzy otrzymali chemioterapię pierwszej linii. Opierając się na publikacji *Krzemieniecki 2009*, w ramach której oszacowano liczebność populacji docelowej dla bewacyzumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia mCRC przyjęto, że w warunkach polskich chemioterapię pierwszej linii otrzymuje 65% pacjentów z mCRC, tj. **6 405** chorych ( $9\,855 \times 65\%$ ).

#### Brak mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF V600: 3 245 pacjentów

Kolejnym istotnym kryterium kwalifikacji do leczenia anty-EGFR w programie jest nieobecność mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja *BRAF V600E*. W celu oszacowania odsetka pacjentów, u których diagnozowane są powyższe mutacje skorzystano z danych z polskich ośrodków przedstawionych w publikacji *Kafatos 2017*. W ramach meta-analizy przeprowadzonej przez autorów powyższego badania uwzględniono dane z dwóch ośrodków w Polsce, które wykorzystano na potrzeby niniejszej analizy. Wykorzystane dane przedstawia Tabela 3.

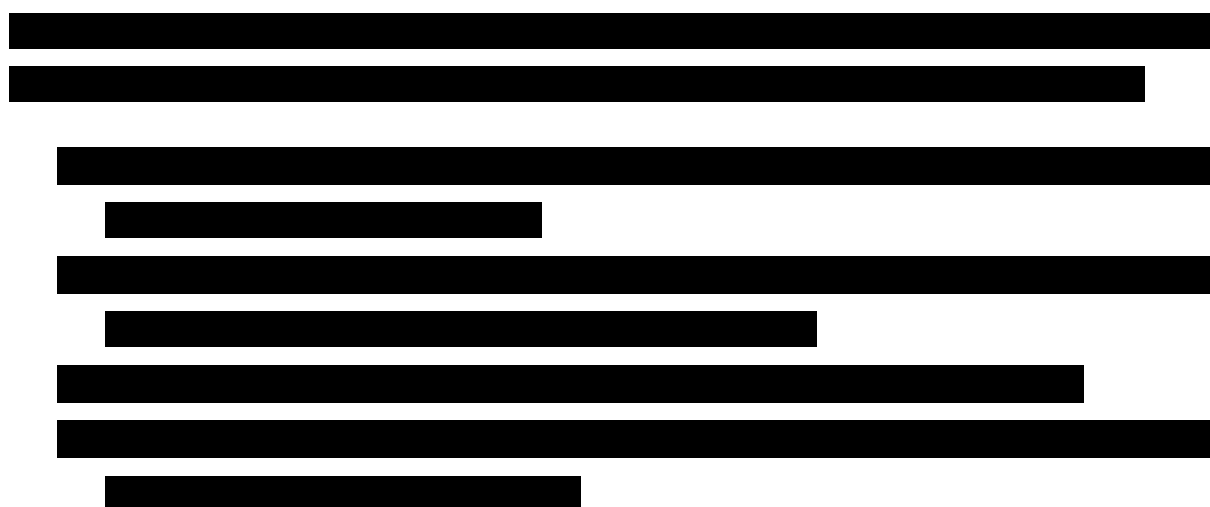
Tabela 3. Dane dotyczące odsetków pacjentów z mutacjami genetycznymi z polskich ośrodków (*Kafatos 2017*).

Ośrodek	Odsetek pacjentów z mutacją	Waga w meta-analizie	Przyjęta waga <sup>1)</sup>
<b>Mutacja RAS</b>			
Polska 1	54,1%	9,8%	55,3%
Polska 2	38,0%	7,9%	44,7%
<b>Średnia ważona</b>	<b>46,9%</b>	-	-
<b>Mutacja BRAF</b>			
Polska 1	7,4%	15,7%	39,7%
Polska 2	2,7%	23,9%	60,3%
<b>Średnia ważona</b>	<b>4,6%</b>	-	-

<sup>1)</sup> Wagi obu ośrodków z meta-analazy przeskalowano do 100%.

Do leczenia kwalifikują się pacjenci bez powyższych mutacji genetycznych, czyli odpowiednio **53,1%** (bez mutacji RAS) i **95,4%** (bez mutacji BRAF) pacjentów. Iloczyn tych odsetków, czyli łączny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia, spośród populacji oszacowanej w poprzednim kroku wynosi 50,7%. Liczebność populacji docelowej na tym etapie oszacowania jest zatem równa **3 245** pacjentów ( $6\ 405 \times 50,7\%$ ).

#### Dodatkowe kryteria kwalifikacji



Ostatecznie, liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami EGFR w skojarzeniu ze schematem FOLFOX, oszacowano na **2 186** chorych ( $3\ 245 \times 85,5\% \times 86,5\% \times 96,7\% \times 94,2\%$ ) w pierwszym roku refundacji schematu CET+FOLFOX.

#### Podsumowanie oszacowania populacji

Poniżej przedstawiono zestawienie przeprowadzonych kalkulacji w formie tabelarycznej.

Tabela 4. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej.

Populacja	Odsetek chorych [%]	Liczba pacjentów	Źródło
Liczba nowych rozpoznań raka jelita grubego (roczna zachorowalność na CRC)	-	20 435	KRN 2020 (prognoza własna na pierwszy rok horyzontu czasowego <sup>1)</sup> )
Chorzy zdiagnozowani w stadium przerzutowym (IV)	25%	5 062	BIA Vectibix 2017
Chorzy zdiagnozowani we wcześniejszych stadiach (I-III)	75%	15 373	BIA Vectibix 2017

Populacja	Odsetek chorych [%]	Liczba pacjentów	Źródło
Chorzy z progresją do stadium uogólnionego	31%	4 793	<i>Tappenden 2007</i>
Chorzy z mCRC łącznie - liczebność roczna	-	9 855	Na podstawie powyższych oszacowań
Chorzy otrzymujący chemioterapię 1. Linii	65%	6 405	<i>Krzemieński 2009</i>
Chorzy z nieobecnyymi mutacjami w genach KRAS i NRAS	53%	3 401	<i>Kafatos 2017</i>
Chorzy z nieobecną mutacją BRAF V600E	95%	3 245	<i>Kafatos 2017</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczebność populacji docelowej	-	2 186	Na podstawie powyższych oszacowań

<sup>1)</sup> Trend zachorowalności omówiono w rozdziale 3.2 (str. 19).

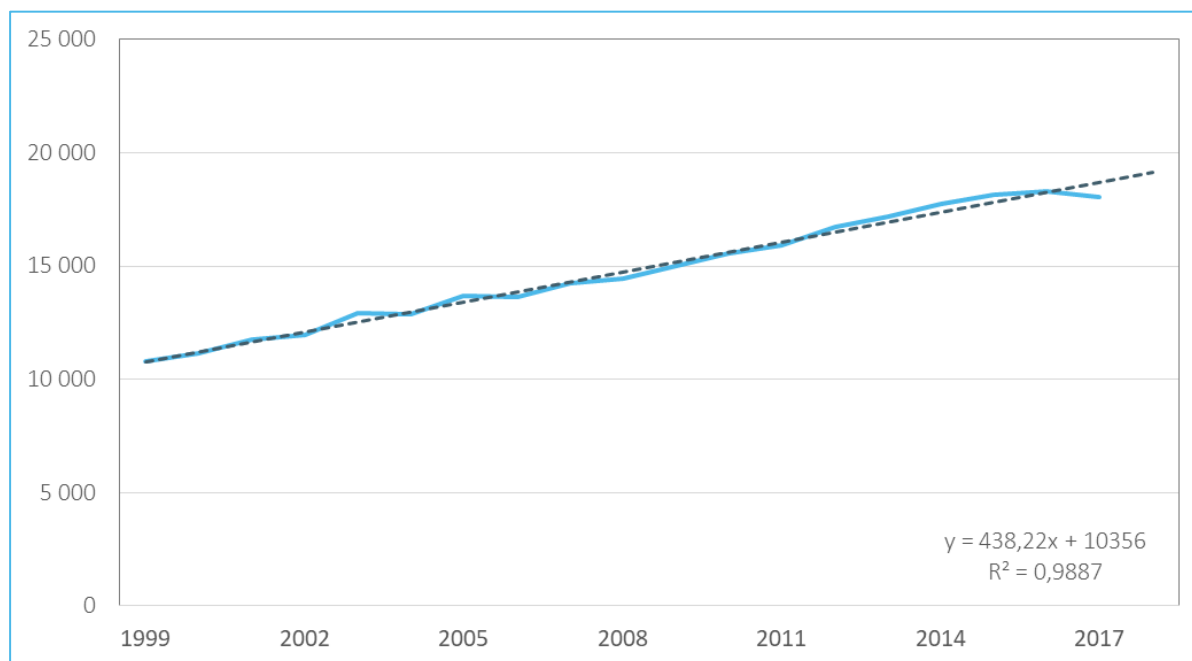
### 3.2 Trend zachorowalności

Zachorowalność oszacowano na podstawie danych historycznych Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2020*). Uwzględniono dane z całego dostępnego okresu, czyli lat 1999-2017 w następujących rozpoznaniach:

- C18: Nowotwór złośliwy jelita grubego,
- C19: Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20: Nowotwór złośliwy odbytnicy.

Do zsumowanej ilości zachorowań powyższych jednostek chorobowych dopasowano trend liniowy, charakteryzujący się zarówno bardzo dobrym dopasowaniem statystycznym ( $R^2 = 0,9887$ ), jak i wizualnym (patrz Wykres 1, poniżej).

Wykres 1. Roczna zachorowalność wraz z dopasowanym trendem liniowym.



Zgodnie z dopasowanym trendem roczna zachorowalność wzrasta w tempie **438** pacjentów rocznie. Oznacza to wzrost liczebności o 2,43% rocznie względem stanu na ostatni dostępny punkt czasowy (rok 2017).

Walidując przyjęte założenie odnośnie wzrostu populacji docelowej posłużono się istotną wielkością epidemiologiczną w postaci ilorazu śmiertelności do zachorowalności. W przypadku chorób nowotworowych, jego spadek jest często powiązany z poprawą jakości diagnostyki, jako że prowadzi ona do częstszego (wzrost licznika – zachorowalności), a także szybszego diagnozowania choroby (we wcześniejszym stadium nowotworu) i tym samym poprawy rokowania pacjenta (spadek mianownika – śmiertelności).

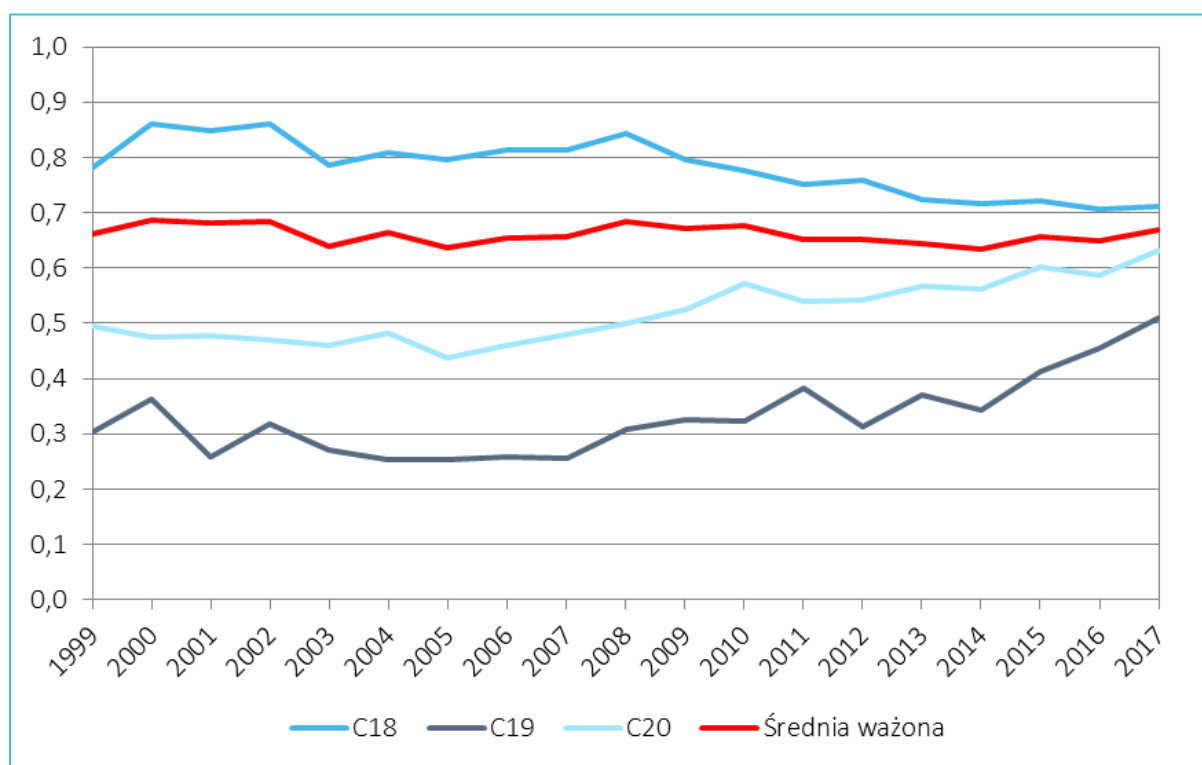
Analizie poddano dane z KRN z analogicznego okresu co dotyczące zachorowalności (1999-2017). Wartości ilorazów wskaźników śmiertelności oraz zachorowań dla poszczególnych jednostek chorobowych (nowotwór jelita grubego, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy) zważono ilością zachorowań w danym roku, otrzymując tym samym wartość średnią dla całej rozważanej populacji. Dane źródłowe przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Iloraz współczynnika śmiertelności do zachorowalności na podstawie danych KRN.

Rok	C18		C19		C20		Razem	
	Iloraz	Zachorowań	Iloraz	Zachorowań	Iloraz	Zachorowań	Iloraz	Zachorowań
1999	0,78	6 514	0,30	400	0,50	3 884	0,66	10 798
2000	0,86	6 226	0,36	508	0,47	4 395	0,69	11 129
2001	0,85	6 783	0,26	489	0,48	4 478	0,68	11 750
2002	0,86	6 773	0,32	478	0,47	4 717	0,68	11 968
2003	0,79	7 460	0,27	606	0,46	4 851	0,64	12 917
2004	0,81	7 543	0,25	623	0,48	4 710	0,66	12 876
2005	0,80	7 893	0,25	672	0,44	5 135	0,64	13 700
2006	0,81	7 848	0,26	695	0,46	5 081	0,65	13 624
2007	0,81	8 169	0,26	828	0,48	5 247	0,66	14 244
2008	0,84	8 259	0,31	845	0,50	5 338	0,68	14 442
2009	0,80	8 817	0,32	865	0,52	5 321	0,67	15 003
2010	0,78	9 120	0,32	952	0,57	5 496	0,68	15 568
2011	0,75	9 192	0,38	1 026	0,54	5 708	0,65	15 926
2012	0,76	9 755	0,31	1 242	0,54	5 722	0,65	16 719
2013	0,72	10 001	0,37	1 281	0,57	5 898	0,64	17 180
2014	0,72	10 339	0,34	1 456	0,56	5 947	0,63	17 742
2015	0,72	10 815	0,41	1 496	0,60	5 816	0,66	18 127
2016	0,71	11 063	0,46	1 425	0,59	5 823	0,65	18 311
2017	0,71	10 905	0,51	1 501	0,63	5 617	0,67	18 023

Na poniższym wykresie przedstawiono w formie wizualnej zmiany ilorazu współczynnika śmiertelności i zachorowalności w czasie dla poszczególnych jednostek chorobowych oraz średnią, ważoną liczbą zachorowań.

Wykres 2. Trend ilorazu współczynników śmiertelności i zachorowalności w Polsce w latach 1999-2017.



Średnia ważona ilorazu współczynników jest względnie stała i oscyluje w rozważanym okresie w granicach od 0,6 do 0,7. Tym samym należy uznać, że ewentualny wzrost zachorowalności powinien być powiązany ze wzrostem liczebności grupy szczególnie narażonej na zachorowania i raczej nie będzie mieć on dynamicznego charakteru.

Zgodnie z publikacją *Trzpiot 2013*, prognozuje się, że w latach 2020-2025 liczebność populacji Polski w kategorii wiekowej 60+ będzie rosła średniorocznie o 2,44%. Jest to grupa o szczególnym ryzyku rozwinięcia choroby nowotworowej, dlatego też można uznać ją za odpowiedni punkt odniesienia dla dopasowanego trendu wzrostu zachorowalności. Prognozowany wzrost zachorowalności o 438 pacjentów rocznie odpowiada 2,43% rocznemu wzrostowi w stosunku do 2017 roku, co oznacza praktycznie idealną walidację względem grupy wzorcowej, za którą uznano populację w wieku powyżej 60 lat w Polsce.

### 3.3 Udziały rynkowe poszczególnych interwencji

#### 3.3.1 Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Tabela 6. [Redacted]

Interwencja	Udział rynkowy
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

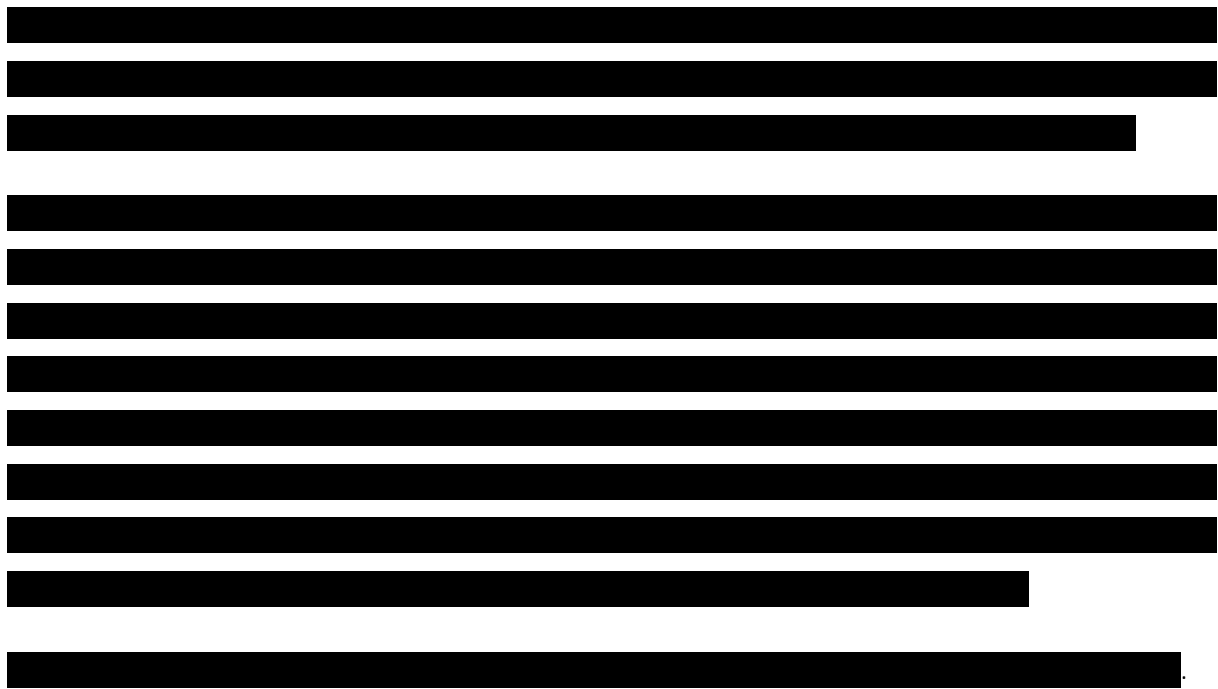
[Redacted content]

Tabela 7. [Redacted]

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







Wykres 4. [Redacted content]

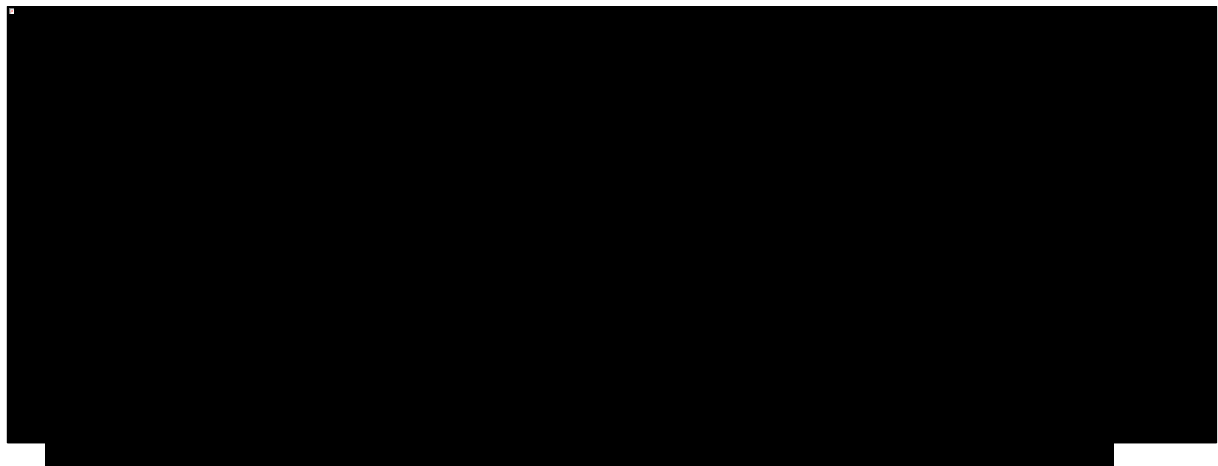


Tabela 8. [Redacted content]

Interwencja	Udział rynkowy w 1. roku analizy	Udział rynkowy w 2. roku analizy	Udział rynkowy w 3. roku analizy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



- 49 pacjentów otrzymuje go w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie”.

Zgodnie ze sposobem raportowania danych przez NFZ, przedstawione liczebności oznaczają liczbę pacjentów (wg unikalnych nr PESEL), którzy w danym okresie sprawozdawczym otrzymali co najmniej jedną dawkę substancji czynnej, z uwzględnieniem zarówno pacjentów nowowłączonych do programu w danym okresie, jak i chorych kontynuujących leczenie rozpoczęte we wcześniejszych latach. W związku z powyższym, przedstawione liczebności trudno bezpośrednio odnieść do liczby pacjentoterapii przyjętych jako jednostka obliczeniowa w niniejszej analizie.

### 3.5 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Erbitux*), produkt leczniczy Erbitux jest wskazany w leczeniu chorych:

- z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:
  - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
  - w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
  - w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
- z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:
  - w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
  - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Względem obecnego zakresu refundacji leku Erbitux w Polsce (*MZ 18/02/2020*), wnioskowane rozszerzenie wyczerpuje wskazania do stosowania cetuksymabu, zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.

W związku z tym, celem oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których można zastosować Erbitux, do obecnej liczby pacjentów stosujących cetuksymab (Rozdział 3.4, str. 26) dołączono pacjentów, u których obecnie jest stosowany panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX.

Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany cetuksymab.

Populacja	Liczebność	Źródło
Program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” - Cetuksymab	1 483	UR 6/2020/III
Program lekowy „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” - Panitumumab	1 058	UR 6/2020/III
Program lekowy „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” - skojarzenie z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie	49	UR 6/2020/III
Program lekowy „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” - skojarzenie z chemioterapią w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami	■	■
<b>Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</b>	■	

Przedstawione w powyższej tabeli dane historyczne ze sprawozdań NFZ dotyczą liczby pacjentów, którzy w danym okresie otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, co oznacza, że uwzględnieni w danym okresie są również pacjenci rozpoczynający leczenie we wcześniejszym okresie i kontynuujący je w następnym okresie sprawozdawczym. Z tego też powodu nie należy tej wielkości utożsamiać z oszacowaną w Rozdziale 3.1 (str. 15) liczebnością populacji docelowej, która zawiera pacjentów faktycznie leczonych w danym roku. Należy również podkreślić, że wnioskowane rozszerzenie warunków refundacji nie wpłynie na zwiększenie ilości pacjentów stosujących leczenie celowane w zaawansowanym raku jelita grubego, gdyż w populacji pacjentów, których obejmują rozszerzone warunki refundacji jest już obecnie refundowany panitumumab.

W marcu 2020 nastąpiło rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux w ramach programu lekowego B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” (MZ 18/02/2020). Do leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu mogą być teraz również kwalifikowani pacjenci z chorobą nawracającą i (lub) z przerzutami. W analizie Wnioskodawcy dotyczącej tego wskazania, ocenianej przez AOTMiT, liczebność populacji docelowej oszacowano na około 160 pacjentów (BIA Erbitux 2018).

■

■

■

■

## 3.6 Warianty skrajne analizy

Poza wariantem podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) analizę przeprowadzono w dwóch wariantach skrajnych. Założenia tych wariantów ustalono *a priori*, przed przeprowadzeniem analizy i dotyczą one parametrów analizy mających wpływ na udziały rynkowe zajmowane przez ocenianą technologię medyczną, a także oszacowanie liczebności populacji docelowej.

### 3.6.1 Wariant minimalny

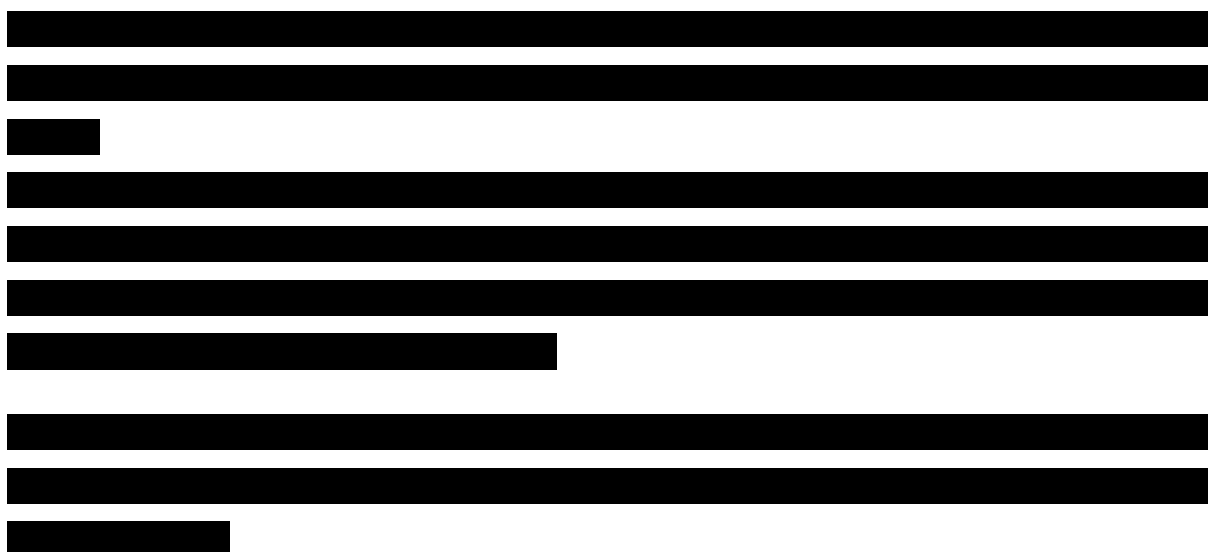
[Redacted text block]

$$SE = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

[Redacted text block]

### 3.6.2 Wariant maksymalny

[Redacted text block]



### 3.7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem zaawansowanego raka jelita grubego. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kategorie kosztów leczenia RAI-R DTC uwzględnione w modelu BIA.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Lekowe	Koszty leków celowanych (cetuksymab, panitumumab).
Skojarzona chemioterapia	Koszty terapii FOLFOX oraz FOLFIRI.
Diagnostyka i monitorowanie	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym, a także w przypadku terapii wyłącznie chemioterapią – koszty okresowej oceny skuteczności teje.
Administracja	Koszty podania leków.
Zdarzenia niepożądane	<b>Jedynie w analizie wrażliwości:</b> Koszty występowania neutropenii oraz zmęczenia w 3 bądź 4 stopniu nasilenia

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

Szczegóły oszacowań przedstawiono w przeprowadzonej równoległej analizie ekonomicznej (*AE Erbitux 2020*). Na potrzeby analizy wpływu na budżet konieczne było również dodatkowe oszacowanie kosztów schematu FOLFIRI, a także diagnostyki oraz administracji terapii wyłącznie chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI, jako, że kosztów tych nie oszacowywano w ramach analizy ekonomicznej, która dotyczyła wyłącznie porównania CET+FOLFOX vs. PAN+FOLFOX. W przypadku tych oszacowań, w odpowiednich podrozdziałach przedstawiono szczegóły obliczeń.

### 3.7.1 Koszty leczenia celowanego (CET, PAN)

#### Ceny jednostkowe

Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Erbitux przedstawiono w Rozdziale 2.2 (str. 12). W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leków celowanych.

Tabela 12. 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 13. Obliczenie średniej ceny za miligram panitumumabu na podstawie danych DGL NFZ.

Opakowanie	Kwota refundacji za okres 04.2018-03.2019	Ilość zrefundowanych opakowań 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 wariantcie podstawowym przyjęto obliczoną powyżej cenę za miligram równą **11,99 zł**.

Dla leku Erbitux cenę opakowania w wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS wyznaczono na podstawie danych od Wnioskodawcy (Rozdział 2.2, str. 12). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Koszt pojedynczej terapii

Na podstawie przyjętych cen za miligram, średniego czasu trwania terapii oraz rekomendowanych schematów dawkowania (szczegóły przedstawiono w *AE Erbitux 2020*) obliczono całkowity koszt terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta. W analizie podstawowej uwzględniono koszty wyłącznie podanej liczby miligramów substancji czynnych, co jest zgodne z zasadami rozliczania substancji czynnych w programach lekowych.

Tabela 14. Koszty lekowe cetuksymabu i panitumumabu w przeliczeniu na jedną pełną terapię (wariant podstawowy).

Lek	Koszty lekowe na jednego pacjenta	Komentarz
Cetuksymab	[REDACTED]	Dotyczy zarówno skojarzenia z FOLFOX, jak i FOLFIRI
Panitumumab	67 181 zł	Dotyczy skojarzenia z FOLFOX

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). Koszty leków anti-EGFR w przeliczeniu na pełną terapię jednego pacjenta w wariantcie z uwzględnieniem wastage przedstawia Tabela 15.



Tabela 15. Koszty lekowe cetuksymabu i panitumumabu w przeliczeniu na jedną pełną terapię (z uwzględnieniem wastage - analiza wrażliwości).

Lek	Koszty lekowe na jednego pacjenta	Komentarz
Cetuksymab	[REDAKTOWANE]	Dotyczy zarówno skojarzenia z FOLFOX, jak i FOLFIRI
Panitumumab	74 676 zł	Dotyczy skojarzenia z FOLFOX

W każdym wariantcie analizy przyjęto upraszczające założenie, że czas trwania leczenia cetuksymabem będzie równy w przypadku skojarzenia z FOLFOX i FOLFIRI.

### 3.7.2 Koszty skojarzonej chemioterapii

Wyznaczając koszty za miligram dla leków wchodzących w skład schematu FOLFOX (5-fluorouracyl, oksaliplatyna, folinian wapniowy) oraz FOLFIRI (5-fluorouracyl, irynotekan, 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 16. Zestawienie cen za miligram substancji czynnej (FOLFOX/FOLFIRI).

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
Irynotekan	0,40 zł/mg

Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematów chemioterapii przedstawia kolejna tabela.

Tabela 17. Dawkowanie chemioterapii w schemacie FOLFOX oraz FOLFIRI.

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie <sup>1)</sup>
<b>FOLFOX</b>		
5-fluorouracyl	2 000 mg/m <sup>2</sup> , podanie raz na dwa tygodnie	3 680 mg
Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> , podanie raz na dwa tygodnie	156 mg
Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup> , dwa podania na dwa tygodnie	368 mg
<b>FOLFIRI</b>		
5-fluorouracyl	2 000 mg/m <sup>2</sup> , podanie raz na dwa tygodnie	3 680 mg

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie <sup>1)</sup>
Irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup> , podanie raz na dwa tygodnie	331 mg
Folinian wapniowy	200 mg/m <sup>2</sup> , dwa podania na dwa tygodnie	368 mg

Na podstawie ceny za miligram oraz przyjętego dawkowania wyznaczono całkowity koszt skojarzonej chemioterapii w schemacie FOLFOX bądź FOLFIRI w przeliczeniu na jedną pełną pacjentoterapię.

Tabela 18. Koszt skojarzonej chemioterapii w ramach jednej pacjentoterapii.

Schemat chemioterapii	Koszt pojedynczej pacjentoterapii
FOLFOX	2 858 zł
FOLFIRI	3 675 zł

W analizie przyjęto upraszczające założenie, że czas trwania leczenia schematem FOLFIRI będzie równy czasowi trwania leczenia FOLFOX, a także, w związku z uwzględnieniem w ramach analizy BIA również kosztów leczenia wyłącznie chemioterapią FOLFOX/FOLFIRI, przyjęto również założenie, że jej czas trwania leczenia będzie równy czasowi leczenia z wykorzystaniem leków celowanych.

### 3.7.3 Koszty administracji leczenia

W analizie ekonomicznej podstawą oszacowania kosztów administracji leczenia było świadczenie „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o koszcie **486,72 zł** (DGL 50/2020). Jego odpowiednikiem dla leczenia poza programem lekowym (w przypadku terapii wyłącznie FOLFOX/FOLFIRI) jest świadczenie „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o koszcie **389,92 zł** (DGL 24/2020).

Utrzymując założenia dotyczące administracji leczenia przyjęte w ramach analizy ekonomicznej (AE Erbitux 2020), między innymi częstotliwość podań leków oraz ilość dni potrzebnych na wlew wyłącznie leków celowanych oraz leków stosowanych w chemioterapii (odpowiednio jeden dzień oraz dwa dni), obliczono koszty w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię, przedstawione w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Koszty administracji w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię.

Terapia	Koszt administracji (w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię)
Lek celowany + FOLFOX/FOLFIRI (schemat 14-dniowy)	12 168 zł
CET+FOLFOX/FOLFIRI (schemat 7-dniowy dla CET)	18 252 zł
Wyłącznie FOLFOX/FOLFIRI	9 748 zł
CET+FOLFOX/FOLFIRI (koszty administracji ważone udziałami schematu 7-dniowego) <sup>1)</sup>	████████

### 3.7.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania w programie lekowym

W przypadku kosztów diagnostyki oraz monitorowania w ramach programu lekowego wykorzystano wartość rocznego ryczałtu diagnostycznego. Dla programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego kwota ryczałtu wynosi **3 579,50 zł** rocznie (*DGL 50/2020*). Proporcjonalny do długości czasu trwania leczenia koszt uwzględniony w analizie wyniósł **1 715 zł**.

Dla oszacowania kosztów diagnostyki i monitorowania podczas leczenia wyłącznie chemioterapią wykorzystano świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o koszcie jednostkowym równym **270,40 zł** (*DGL 180/2019*). Założono, że świadczenie będzie to rozliczane raz w miesiącu, co w przeliczeniu na trwającą średnio 25 tygodni pacjentoterapię daje koszt w wysokości **1 690 zł**.

Dodatkowo w przypadku terapii celowanych (PAN, CET) 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*). Kosztu tego nie doliczono u pacjentów leczonych wyłącznie z wykorzystaniem chemioterapii FOLFOX/FOLFIRI.

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

Podobnie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (*AE Erbitux 2020*), w wariantcie podstawowym analizie wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono jednak scenariusz, w którym dodatkowo uwzględniono powyższe koszty. Jest on obarczony wieloma ograniczeniami, które szczegółowo omówiono zarówno w analizie klinicznej (*AKL Erbitux 2020*), jak i analizie ekonomicznej (*AE Erbitux 2020*). Dodatkowym

ograniczeniem tego wariantu, związanym z uwzględnieniem w analizie wpływu na budżet leczenia z wykorzystaniem wyłącznie chemioterapii FOLFOX bądź FOLFIRI jest wyznaczenie częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku tych terapii. W przypadku obu tych chemioterapii wykorzystano dane z ramienia FOLFOX badania *TAILOR (Qin 2018)*, w którym częstotliwość występowania neutropenii w 3. bądź 4. stopniu nasilenia oszacowano na 43,2%, zaś zmęczenia w 3. bądź 4. stopniu nasilenia na 9,5%. Uwzględnienie jedynie tych dwóch zdarzeń niepożądanych podyktowane jest wyznaczeniem statystycznie istotnych różnic w częstotliwości ich występowania pomiędzy terapiami CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX.

## 4 Zestawienie parametrów modelu

### 4.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu wpływu na budżet. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry dotyczące oszacowania populacji docelowej oraz udziałów rynkowych</b>		
Liczebność populacji docelowej (stan na pierwszy rok analizy)	2 186 pacjentów	Oszacowanie własne
Roczny przyrost populacji docelowej	47 pacjentów	Oszacowanie na podstawie <i>KRN 2020</i>
Udziały rynkowe w scenariuszu aktualnym	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 6, str. 23)	Założenia własne, <i>AWA Vectibix 2017</i>
Udziały rynkowe w scenariuszu nowym	Zmienna w postaci tabelarycznej (Tabela 8, str. 25)	Założenia własne, <i>AWA Vectibix 2017</i>
<b>Parametry dotyczące kosztów (w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię)</b>		
Koszt leków celowanych	CET (z RSS): ██████████ CET (bez RSS): ██████████ PAN: 67 181 zł	<i>AE Erbitux 2020</i>
Koszt skojarzonej chemioterapii	FOLFOX: 2 858 zł FOLFIRI: 3 675 zł	<i>AE Erbitux 2020</i>
Koszt administracji leczenia	CET+FOLFOX/FOLFIRI: ██████████ PAN+FOLFOX: 12 168 zł FOLFOX/FOLFIRI: 9 748 zł	<i>AE Erbitux 2020</i>
Koszt diagnostyki i monitorowania (w tym koszty kwalifikacji do leczenia)	CET/PAN+FOLFOX/FOLFIRI: 2 364 zł FOLFOX/FOLFIRI: 1 690 zł	<i>AE Erbitux 2020</i>

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Płatnika publicznego (PPP)	MZ 02/04/2012
Horyzont czasowy	Pierwsze trzy lata od decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych (od 01.2021 do 12.2023)	MZ 02/04/2012
Średni czas trwania pojedynczej terapii	25 tygodni	AE Erbitux 2020

## 4.2 Analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Zmiana ceny cetuksymabu	[REDACTED]	Zmniejszenie ceny o 10%	Zwiększenie ceny o 10%	AOTMIT 2016
2	Udział 7-dniowego schematu leczenia cetuksymabem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	Cena panitumumabu na podstawie Obwieszczenia MZ	11,99 zł/mg	-	13,61 zł/mg	MZ 18/02/2020
4	Średnia waga oraz powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	Przejmowanie udziałów od CET+FOLFIRI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych	Brak uwzględnienia kosztów	-	Uwzględnienie kosztów	Szczegóły przedstawiono w Rozdziale 3.7.5 (str. 35).
7	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

Poza scenariuszem 5. w analizie wrażliwości nie zmieniano kluczowych założeń przyjętych na etapie projektowania modelu wpływu na budżet.

We wspomnianym scenariuszu analizowano wyniki w hipotetycznej sytuacji, w której część pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym z wykorzystaniem schematu CET+FOLFIRI, po rozszerzeniu warunków refundacji cetuksymabu na schemat CET+FOLFOX, będzie leczonych tym schematem. [REDACTED]

## 5 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano w oparciu o założenia przyjęte w scenariuszu istniejącym oraz oszacowaną liczebność populacji na 2020 r. równą 2 139 pacjentów. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

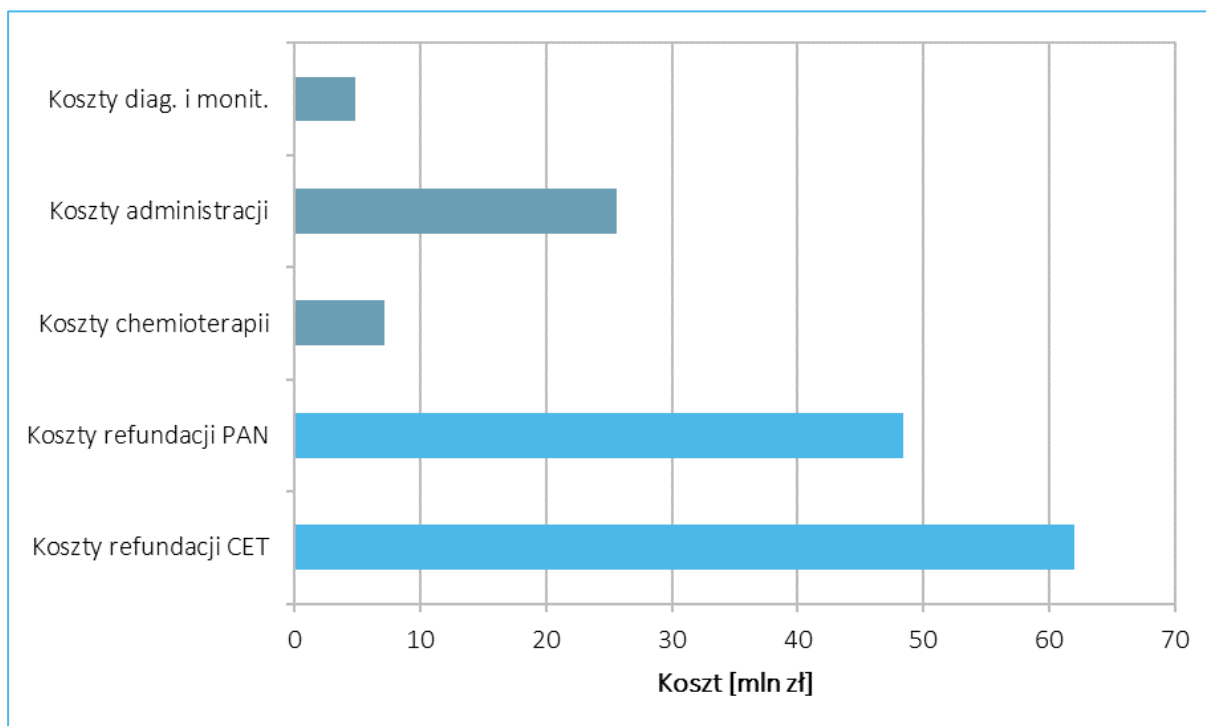
Tabela 22. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Kategoria	Koszt
Koszty refundacji CET	62,07 mln zł
w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX	0,0 mln zł
Koszty refundacji PAN	48,46 mln zł
Koszty chemioterapii	7,11 mln zł
Koszty administracji	25,66 mln zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	4,78 mln zł
<b>Koszty całkowite</b>	<b>148,08 mln zł</b>

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2020 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą **148,08 mln zł**. Składowa wydatków stanowiąca refundację wnioskowanej technologii wynosi **62,07 mln zł** (w ramach skojarzenia CET+FOLFIRI).

Na poniższym wykresie przedstawiono aktualną strukturę wydatków płatnika publicznego.

Wykres 5. Struktura aktualnych wydatków płatnika publicznego.



## 6 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy przedstawiono w trzech wariantach:

- wariantie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- wariantie minimalnym,
- wariantie maksymalnym.

W wariantach skrajnych przyjęto alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych i liczebności populacji docelowej dla cetuksymabu, szczegóły opisano w Rozdziale 3.6 (str. 29).

Wyniki analizy zostały podzielone (w każdym z wariantów) na dwa podrozdziały, w których wyodrębniono wyniki w zależności od uwzględnienia w obliczeniach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla cetuksymabu (Rozdział 2.2, str. 12).

## 6.1 Wariant podstawowy

### 6.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	41,61	49,54	-7,93
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,30	26,23	0,07
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	34,40	50,60	-16,19
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,94	26,79	0,15
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	35,13	51,66	-16,53
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,50	27,35	0,15
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■



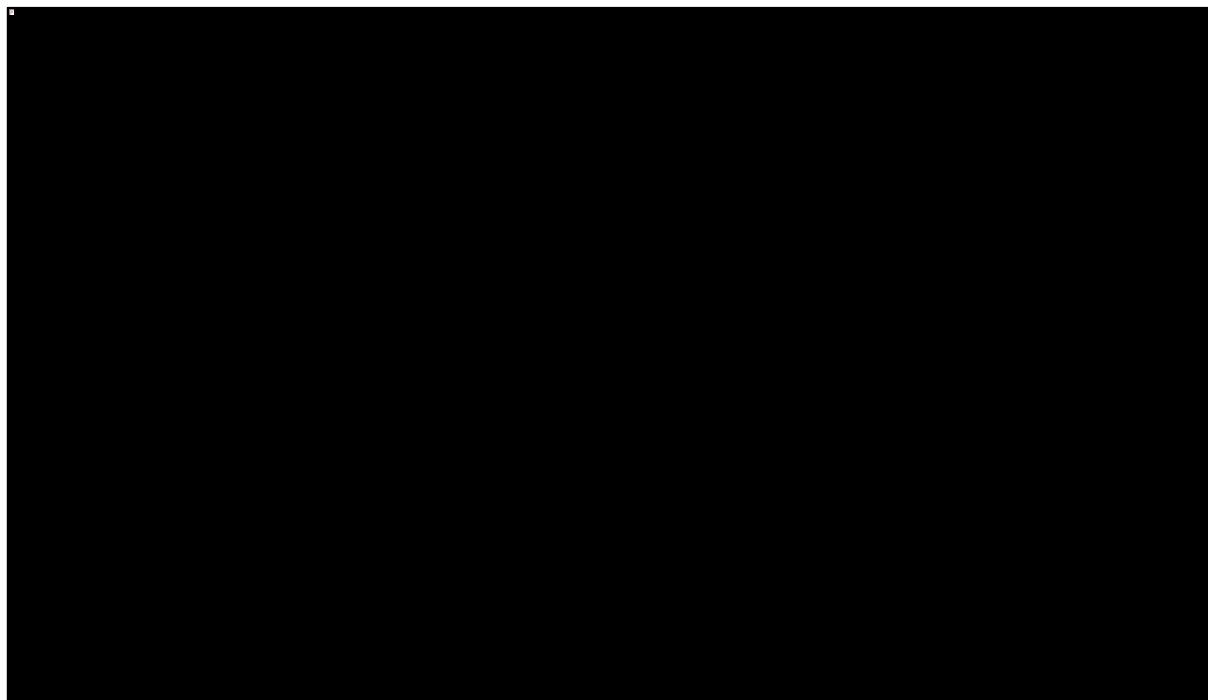
Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, prognozowane oszczędności dla płatnika publicznego wyniosą kolejno [REDACTED] w pierwszym, [REDACTED] w drugim oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy.

Struktura wydatków płatnika nie ulega istotnej zmianie, największą różnicą pomiędzy porównywanymi scenariuszami jest przeniesienie części kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację panitumumabu na refundację cetuksymabu, co wynika z przejęcia części dotychczasowych udziałów rynkowych w ramach refundacji skojarzonej ze schematem FOLFOX. W związku z niższym kosztem leku Erbitux, wygeneruje to oszczędności w kwocie od [REDACTED] w pierwszym do [REDACTED] w trzecim roku horyzontu czasowego.

Jednoczesny nieznaczny wzrost wydatków w kategoriach kosztów administracji leczenia nie wpłynie w znaczący sposób na budżet płatnika.

Wykres 6 przedstawia strukturę wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym. W scenariuszu aktualnym jest ona bardzo zbliżona.

Wykres 6. Struktura wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).



### 6.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	41,61	49,54	-7,93
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,30	26,23	0,07
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	34,40	50,60	-16,19
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,94	26,79	0,15
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	35,13	51,66	-16,53
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,50	27,35	0,15
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ■ w pierwszym, ■ w drugim oraz ■ w trzecim roku analizy.

## 6.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym założono mniejsze udziały docelowe CET+FOLFOX, a także ich wolniejsze przejmowanie.

### 6.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

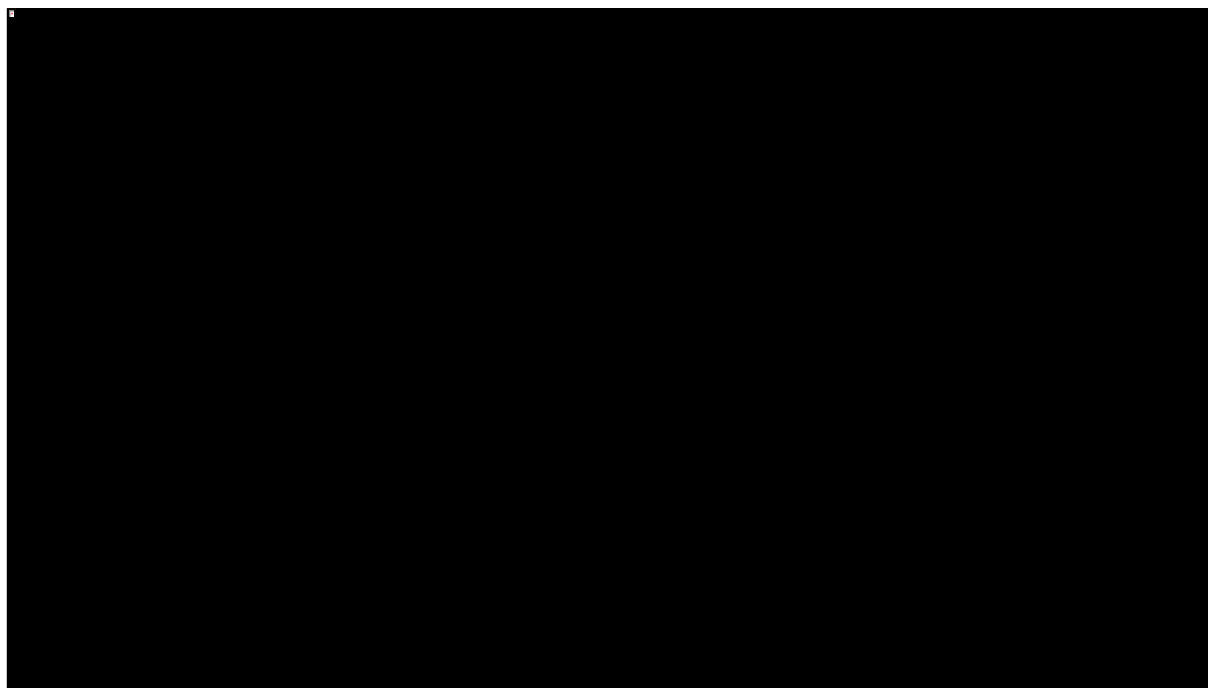
Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	44,79	49,54	-4,74
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,27	26,23	0,04
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	40,91	50,60	-9,69
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,88	26,79	0,09
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	36,82	51,66	-14,84
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,49	27,35	0,13
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ■ w pierwszym, ■ w drugim oraz ■ w trzecim roku analizy.

Na poniższym wykresie prezentującym podział kosztów na dane terapie refundowane w scenariuszu nowym można zaobserwować zmiany w kolejnych latach horyzontu czasowego. Widać na nim również efekt przyjętych w wariantcie minimalnym założeń, tj. wyższy udział terapii PAN+FOLFOX w wydatkach płatnika niż w wariantcie podstawowym, w szczególności w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego.

Wykres 7. Podział kosztów według terapii w scenariuszu nowym (wariant minimalny).



### 6.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	95,79	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	44,79	49,54	-4,74
Koszty chemioterapii	7,26	7,26	0,00
Koszty administracji	26,27	26,23	0,04
Koszty diag. i monit.	4,89	4,89	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	40,91	50,60	-9,69
Koszty chemioterapii	7,42	7,42	0,00
Koszty administracji	26,88	26,79	0,09
Koszty diag. i monit.	4,99	4,99	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	36,82	51,66	-14,84
Koszty chemioterapii	7,57	7,57	0,00
Koszty administracji	27,49	27,35	0,13
Koszty diag. i monit.	5,10	5,10	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ■ w pierwszym, ■ w drugim oraz ■ w trzecim roku analizy.

## 6.3 Wariant maksymalny

■

■

■

### 6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

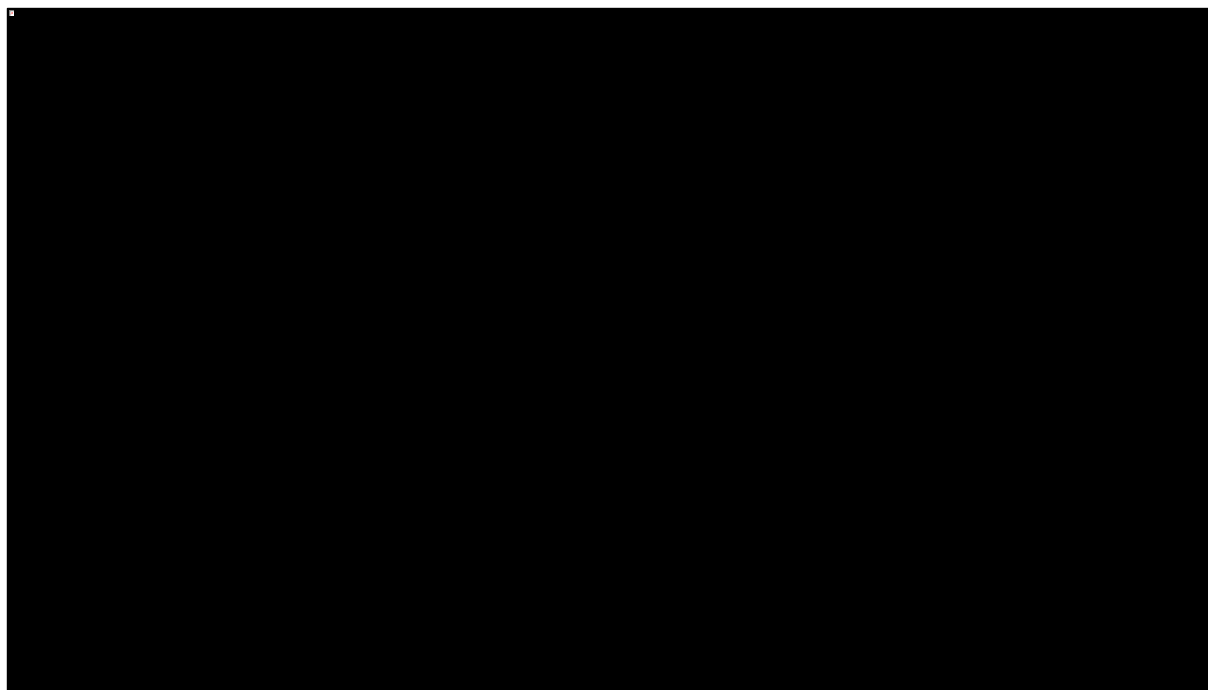
Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	44,62	54,18	-9,56
Koszty chemioterapii	7,94	7,94	0,00
Koszty administracji	28,77	28,68	0,09
Koszty diag. i monit.	5,35	5,35	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	35,81	55,34	-19,53
Koszty chemioterapii	8,11	8,11	0,00
Koszty administracji	29,48	29,30	0,18
Koszty diag. i monit.	5,46	5,46	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	36,57	56,50	-19,94
Koszty chemioterapii	8,28	8,28	0,00
Koszty administracji	30,09	29,91	0,18
Koszty diag. i monit.	5,58	5,58	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ■ w pierwszym, ■ w drugim oraz ■ w trzecim roku analizy.

W wariantcie maksymalnym łączne oszczędności w trzech latach horyzontu czasowego analizy wzrastają do ■, na co wpływ ma w znaczącej części wzrost liczebności populacji, ale także wyższe

udziały docelowe terapii CET+FOLFOX, wiążące się z dodatkowymi oszczędnościami w kategorii kosztów leczenia celowanego.

Wykres 8. Podział kosztów według terapii w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).



### 6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 1</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	44,62	54,18	-9,56
Koszty chemioterapii	7,94	7,94	0,00
Koszty administracji	28,77	28,68	0,09
Koszty diag. i monit.	5,35	5,35	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■



Schemat (strategia leczenia)	Scenariusz nowy [mln zł]	Scenariusz istniejący [mln zł]	Zmiana wydatków [mln zł]
<b>Rok 2</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	35,81	55,34	-19,53
Koszty chemioterapii	8,11	8,11	0,00
Koszty administracji	29,48	29,30	0,18
Koszty diag. i monit.	5,46	5,46	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■
<b>Rok 3</b>			
Koszty refundacji CET	■	■	■
<i>w tym w ramach skojarzenia z FOLFOX</i>	■	0	■
Koszty refundacji PAN	36,57	56,50	-19,94
Koszty chemioterapii	8,28	8,28	0,00
Koszty administracji	30,09	29,91	0,18
Koszty diag. i monit.	5,58	5,58	0,00
<b>Razem</b>	■	■	■

Po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ■ w pierwszym, ■ w drugim oraz ■ w trzecim roku analizy.

## 6.4 Przewidywane zużycie opakowań Erbitux

W Tabeli 30 przedstawiono prognozowaną ilość opakowań leku Erbitux wykorzystywaną w terapii zaawansowanego raka jelita grubego w ramach skojarzenia z chemioterapią FOLFOX w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego.

Na potrzeby ustalenia udziałów poszczególnych opakowań w refundacji posłużono się danymi DGL NFZ (DGL 28/06/2019). Na podstawie informacji o ilości zrefundowanych opakowań w 2018 roku, ustalono, że opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 100 ml ma 67,2% udział w refundacji, a opakowanie Erbitux, 1 fiol. a 20 ml, 32,8% udział.

Tabela 29. Dane dotyczące refundacji leku Erbitux w 2018 roku.

Prezentacja	Ilość zrefundowanych opakowań	Ilość zrefundowanych miligramów substancji	Udział opakowania w refundacji
Erbitux, 1 fiol. a 100 ml	15 816	7 907 900	67,2%
Erbitux, 1 fiol. a 20 ml	38 609	3 860 908	32,8%

Wyznaczając ilość opakowań Erbitux potrzebnych do zaspokojenia potrzeb refundacyjnych przyjęto powyższy udział w prognozie wykorzystywanych opakowań.

Tabela 30. Prognozowana liczba opakowań produktu leczniczego Erbitux używana przez pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej, leczonych terapią CET+FOLFOX.

Wariant analizy	Prezentacja Erbitux	1. rok	2. rok	3. rok
Podstawowy	1 fiol. a 100 ml	■	■	■
	1 fiol. a 20 ml	■	■	■
Minimalny	1 fiol. a 100 ml	■	■	■
	1 fiol. a 20 ml	■	■	■
Maksymalny	1 fiol. a 100 ml	■	■	■
	1 fiol. a 20 ml	■	■	■

## 6.5 Analiza wrażliwości

Scenariusze testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 4.2 (str. 37). W tabelach z wynikami numeracja scenariuszy wrażliwości pokrywa się z przedstawioną wcześniej. Wariant minimalny danego scenariusza oznaczono literą **a**, zaś wariant maksymalny literą **b**.

### 6.5.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników w wariacie analizie wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem RSS.

Lp.	1. rok [mln zł]				2. rok [mln zł]				3. rok [mln zł]			
	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Oprócz wnioskowanej terapii CET+FOLFOX, w rozważanej populacji cetuksymab stosowany jest również w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI. ■

[Redacted text block]

Erbitux® (cetuksymab)

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

## 6.5.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników w wariacie analizie wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Lp.	1. rok [mln zł]				2. rok [mln zł]				3. rok [mln zł]			
	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)	Scenariusz nowy (wydatki całkowite)	Scenariusz aktualny (wydatki całkowite)	Wydatki inkrementalne	Wydatki na Erbitux (z FOLFOX)
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Przeprowadzona analiza wrażliwości w wariacie bez RSS we wszystkich wariantach potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej (wzrost wydatków płatnika). W scenariuszu trzecim testowano wyniki analizy przy przyjęciu cen zgodnych z limitami finansowania z Obwieszczenia MZ zarówno dla cetuk-

---

symabu, jak i panitumumabu. W tym scenariuszu zastępowanie terapii PAN+FOLFOX przez CET+FOLFOX również prowadziło do dodatkowych wydatków inkrementalnych dla płatnika, w wysokości kolejno [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] w kolejnych trzech latach analizy.

Erbitux® (cetuksymab)

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

## 7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku Erbitux o leczenie w pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z przykładowo potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zmianą zasad diagnostyki. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia zdefiniowane w opisie programu.

## 8 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Erbitux we wnioskowanym wskazaniu z chemioterapią FOLFOX w ramach programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Erbitux ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 33).

Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Erbitux®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Umiarkowana korzyść dla pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie



Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 9 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet NFZ związanego z objęciem refundacją produktu Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20)” w przyjętym 3-letnim horyzoncie czasowym.

Według danych KRN roczna zachorowalność na raka jelita grubego wyniosła w 2017 roku około 18 tys. pacjentów. Na podstawie danych historycznych szacuje się, że liczba stale ta wzrasta, średnio o niecałe 500 pacjentów rocznie i w rozważanym horyzoncie czasowym będzie ona wynosić od 20 tys. w pierwszym do 21 tys. w trzecim roku. Spośród nich około połowa pacjentów będzie w stadium zaawansowanym, pierwotnym bądź po progresji ze stadium wcześniejszego. Przeprowadzone oszacowanie liczebności populacji docelowej, uwzględniające główne kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem cetuksymabu, wykazało, że około 22% spośród nich kwalifikuje się do zastosowania leczenia anty-EGFR. Liczebność populacji docelowej oszacowano na kolejno **2 186**, **2 233** oraz **2 280** pacjentów w pierwszym, drugim i trzecim roku horyzontu czasowego.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie z uwzględnieniem RSS wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z podjęciem decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Erbitux. W całym rozważanym horyzoncie czasowym oszczędności oszacowano na [REDACTED], z czego [REDACTED] przypada na pierwszy rok, [REDACTED] na drugi, a [REDACTED] na trzeci.

Oszczędności wynikają z mniejszej kwoty refundacji leków celowanych (panitumumab, cetuksymab), co wiąże się z korzystniejszą ceną cetuksymabu względem panitumumabu - w przeliczeniu na jedną pacjentoterapię koszty refundacji CET są niższe o około [REDACTED] (CET: [REDACTED], PAN: 67,2 tys. zł). Łącznie w rozważanym 3-letnim horyzoncie czasowym, koszty refundacji leczenia celowanego dla płatnika publicznego zmniejszą się o [REDACTED], co jest kwotą wielokrotnie wyższą od dodatkowych wydatków związanych z podaniem leków (wzrost o **368 tys. zł**)

Całkowite obecne wydatki płatnika w rozważanej populacji oszacowano na około **155 mln zł rocznie**, co oznacza, że prognozowane oszczędności w wysokości około [REDACTED] rocznie stanowią około [REDACTED] obecnych wydatków płatnika publicznego.

Wśród ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet należy wymienić przede wszystkim konieczność ustalenia udziałów rynkowych wnioskowanego skojarzenia CET+FOLFOX w oparciu o założenia własne podparte danymi refundacyjnymi Narodowego Funduszu Zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte założenia testowano w ramach analizy wrażliwości, a także wariantów skrajnych. Wyniki analizy wykazały się stabilnością na modyfikację parametrów modelu. Osiągnięte całkowite oszczędności w wariantcie minimalnym wyniosły [REDACTED], zaś w wariantcie maksymalnym [REDACTED] (wariant podstawowy [REDACTED]). Oznacza to, że w zależności od realizacji przyjętych w analizie w wariantcie podstawowym założeń dotyczących pozycji rynkowej wnioskowanej terapii CET+FOLFOX, można oczekiwać od [REDACTED] do [REDACTED] oszczędności w budżecie płatnika publicznego w pierwszych trzech latach od rozszerzenia wskazań refundacyjnych.

## 10 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Erbitux w ramach skojarzenia z chemioterapią w schemacie FOLFOX w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego będzie miała pozytywny wpływ na budżet płatnika publicznego.

Jednocześnie rozszerzenie warunków refundacji dla produktu leczniczego Erbitux poszerzy wybór terapii dostępnych dla pacjentów w pierwszej linii leczenia, co pozytywnie wpłynie na możliwość doboru ścieżki leczenia przez lekarzy do indywidualnych potrzeb pacjenta, w szczególności, że dalszy dobór leczenia na etapie II linii zależy w znaczącej mierze od zastosowanego w skojarzeniu z lekiem anty-EGFR schematu chemioterapii wykorzystującego irynotekan (FOLFIRI) bądź oksaliplatynę (FOLFOX).

## 11 Załączniki

### 11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 34. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	przygotowanie modelu wpływu na budżet opis metodyki analizy analiza kosztów przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej bieżące konsultacje
[REDAKTED]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

## Spis Tabel

Tabela 1. Warunki refundacji leku Erbitux w ramach programu lekowego. ....	12
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux w terapii skojarzonej ze schematem FOLFOX. ....	13
Tabela 3. Dane dotyczące odsetków pacjentów z mutacjami genetycznymi z polskich ośrodków ( <i>Kafatos 2017</i> ). ..	17
Tabela 4. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej. ....	18
Tabela 5. Iloraz współczynnika śmiertelności do zachorowalności na podstawie danych KRN. ....	21
Tabela 6. [REDAKTOWANE] .....	23
Tabela 7. [REDAKTOWANE] .....	23
Tabela 8. [REDAKTOWANE] .....	25
Tabela 9. [REDAKTOWANE] .....	26
Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany cetuksymab. ....	28
Tabela 11. Kategorie kosztów leczenia RAI-R DTC uwzględnione w modelu BIA. ....	30
Tabela 12. Warunki refundacji produktów leczniczych Erbitux oraz Vectibix ( <i>MZ 18/02/2020</i> ). ....	31
Tabela 13. Obliczenie średniej ceny za miligram panitumumabu na podstawie danych DGL NFZ. ....	31
Tabela 14. Koszty lekowe cetuksymabu i panitumumabu w przeliczeniu na jedną pełną terapię (wariant podstawowy). ....	32
Tabela 15. Koszty lekowe cetuksymabu i panitumumabu w przeliczeniu na jedną pełną terapię (z uwzględnieniem wastage - analiza wrażliwości). ....	33
Tabela 16. Zestawienie cen za miligram substancji czynnej (FOLFOX/FOLFIRI). ....	33
Tabela 17. Dawkowanie chemioterapii w schemacie FOLFOX oraz FOLFIRI. ....	33
Tabela 18. Koszt skojarzonej chemioterapii w ramach jednej pacjentoterapii. ....	34
Tabela 19. Koszty administracji w przeliczeniu na pojedynczą pacjentoterapię. ....	35
Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa. ....	36
Tabela 21. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. ....	37
Tabela 22. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej. ....	38
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS. ....	40
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS. ....	42
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS. ....	43
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS. ....	45
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS. ....	47
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS. ....	48

Tabela 29. Dane dotyczące refundacji leku Erbitux w 2018 roku. ....	50
Tabela 30. Prognozowana liczba opakowań produktu leczniczego Erbitux używana przez pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej, leczonych terapią CET+FOLFOX. ....	50
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS. ....	51
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS. ....	54
Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Erbitux®. ....	56
Tabela 34. Wkład autorów w opracowanie raportu. ....	60

## Spis Wykresów

Wykres 1. Roczna zachorowalność wraz z dopasowanym trendem liniowym. ....	20
Wykres 2. Trend ilorazu współczynników śmiertelności i zachorowalności w Polsce w latach 1999-2017. ....	22
Wykres 3. [REDACTED] .....	24
Wykres 4. [REDACTED] .....	25
Wykres 5. Struktura aktualnych wydatków płatnika publicznego. ....	39
Wykres 6. Struktura wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). ....	41
Wykres 7. Podział kosztów według terapii w scenariuszu nowym (wariant minimalny). ....	45
Wykres 8. Podział kosztów według terapii w scenariuszu nowym (wariant maksymalny). ....	48

## Piśmiennictwo

- AE Erbitux 2020** ██████████ Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1, Kraków 2020.
- AKL Erbitux 2020** ██████████ Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. Wersja 1.1, Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTM-OT-0289** Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0289. Warszawa, maj 2010.
- APD Erbitux 2020** ██████████ Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1, 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.
- BIA Erbitux 2018** Healthquest. Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, listopad 2018. Dostęp online:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/223/AW/223\\_AW\\_4\\_OT.4331.43.2018\\_ERBITUX\\_2019.02.25.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/223/AW/223_AW_4_OT.4331.43.2018_ERBITUX_2019.02.25.pdf), data dostępu: 12.03.2020.
- BIA Vectibix 2017** HTA Consulting. Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF. Analiza wpływu na budżet. Kraków, czerwiec 2017 r.
- 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141205130402/anx_130402_pl.pdf), data dostępu: 12.03.2020.
- 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.
- DGL 180/2019** Zarządzenie nr. 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- Douillard 2010** Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon J-L, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of pani-

- tumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–4705.
- 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.
- ESMO 2010** Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v93–97
- Go 2011** Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. *Cancer.* 2011;117(16):3630–3640.
- Kafatos 2017** Kafatos G, Niepel D, Lowe K, et al. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. *Biomark Med.* 2017;11(9):751–760.
- KRN 2020** Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu: 12.03.2020.
- Krzemieniecki 2009** Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, Litwiniuk M, Rogowski W. Propozycja określenia subpopulację 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.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski na rok 2015. Dostęp online: <http://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/>, data dostępu: 12.03.2020.
- MZ 02/04/2012** 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 spożywczo 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- POTEST 2012** ERBITUX mCRC 2012 POTEST study 2012 Poland. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- 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, Eggleston 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.
- Tappenden 2007** Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess.* 2007 Mar;11(12):1-128, iii-iv.
- Trzpiot 2013** Trzpiot G. Prognozy ludności dla Polski: perspektywa logistyki społecznej. Zeszyty Naukowe Wydziałowe Uniwersytetu Ekonomicznego w Katowicach. Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego w Katowicach, 2013 r.
- UR 6/2020/III** Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.



Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html>, data dostępu: 15.07.2020.

**Ustawa 2011**

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

**Van Cutsem 2012**

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28):3499-3506.