

## ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 2.0



**AVASTIN® (BEWACYZUMAB)  
W SKOJARZENIU Z PAKLITAKSELEM I CISPLATYNĄ  
LUB Z PAKLITAKSELEM I TOPOTEKANEM  
W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTEK  
Z PRZETRWAŁYM, NAWROTOWYM LUB PIERWOTNIE  
PRZERZUTOWYM RAKIEM SZYJKI MACICY**



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 marzec 2020

Analiza została opracowana jako aktualizacja analizy opracowanej dla preparatu Avastin w przedmiotowym wskazaniu na potrzeby zlecenia 110/2016. Autorami ówczesnej analizy byli: [REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Roche Polska**

ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa

[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy .....	11
1.2. Stan aktualny .....	11
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	18
1.4. Założenia analizy .....	18
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>22</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	22
2.2. Forma analizy .....	23
2.3. Perspektywa analizy .....	23
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	23
2.5. Populacja docelowa .....	23
2.6. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej .....	27
2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej .....	33
2.8. Częstości stosowania poszczególnych schematów CT .....	33
2.9. Dawkowanie .....	35
2.10. Efektywność .....	35
2.11. Koszty .....	41
2.12. Analiza wrażliwości .....	48
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>50</b>
3.1. Populacja docelowa .....	50
3.2. Scenariusz istniejący .....	51
3.3. Scenariusz nowy .....	52
3.4. Wydatki inkrementalne .....	54
3.5. Podsumowanie .....	56
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>58</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	58
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	58

---

<b>5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>60</b>
<b>6. OGRANICZENIA.....</b>	<b>64</b>
<b>7. DYSKUSJA .....</b>	<b>65</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>68</b>
<b>9. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>73</b>
9.1. Spis tabel .....	73
9.2. Spis wykresów .....	75
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>79</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	79
A.2. Populacja docelowa .....	84
A.3. Koszty jednostkowe chemioterapii.....	109

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BEV</b>	Bewacyzumab ( <i>Bevacizumab</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIS</b>	Cisplatyna ( <i>Cisplatin</i> )
<b>CT</b>	Chemioterapia
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCI CTC</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych ( <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PAX</b>	Paklitaxel ( <i>Paclitaxel</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )

- RSS** Umowa podziału ryzyka  
(*Risk Sharing Scheme*)
- TOP** Topotekan  
(*Topotecan*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)

## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. W analizie założono, że BEV będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL) w populacji docelowej oraz dodawany do obecnie stosowanych schematów CT.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Rozważano dwa warianty wyboru danych do oszacowania wielkości populacji docelowej: liczba zgonów RSM z KRN (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z KRN (analiza wrażliwości). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym skorzystano z danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do PL określono zgodnie z opinią ekspertów, na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego RSM wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO w stopniu 0-1.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Średni koszt CT oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów CT zgodnej z opinią ekspertów. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie CT.

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentek będzie leczona BEV w skojarzeniu z CT. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w zakresie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej w analizie uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Na podstawie uzyskanych liczb pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, którą stanowią wszystkie pacjentki populacji docelowej (pacjentki rozpoczynające leczenie) w danym roku oraz pacjentki, które kontynuują terapię rozpoczętą w latach poprzedzających.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

## ■ Wyniki

### *Populacja docelowa*

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 654 osób w roku 2021, 647 osób w roku 2022 oraz 640 osób w roku 2023. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą wyłącznie CT, średnia liczba leczonych pacjentek w danym roku analizy będzie wynosić 183 w roku 2021, 254 w roku 2022 oraz 254 w roku 2023. W scenariuszu nowym średnia liczba leczonych pacjentek w danym roku analizy będzie wynosić 185 w roku 2021, 263 w roku 2022 oraz 271 w roku 2023. Średnia liczba pacjentek leczonych BEV + CT wyniesie 52 pacjentki w roku 2021, 108 pacjentek w roku 2022 oraz 158 pacjentek w 2023 roku, a CT – odpowiednio 133, 155 oraz 114.

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl CT, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 654 w roku 2021, 887 w roku 2022 i 883 w roku 2023 (pacjentki leczone wyłącznie CT). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji BEV w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą CT spadnie do 468 w roku 2021, 521 w roku 2022 oraz 365 w roku 2023, natomiast całkowita liczba



pacjentek leczonych BEV + CT, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie 187, 358 i 528 odpowiednio w latach 2021, 2022 i 2023.

#### **Wydatki inkrementalne**


Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii BEV+CT w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około 12,2 mln zł w roku 2021, około 25,0 mln zł w roku 2022 oraz około 37,0 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego.

#### **Scenariusz istniejący**

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie RSM, przy uwzględnieniu wydatków na CT, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą około 4,8 mln zł w roku 2021, około 6,6 mln zł w roku 2022 oraz około 7,5 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

#### **Scenariusz nowy**


W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania BEV+CT w leczeniu RSM ze środków publicznych oraz przy braku uwzględnienia zasad proponowanej umowy podziału ryzyka, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około 16,9 mln zł w roku 2021, około 31,6 mln zł w roku 2022 oraz około 44,5 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego. W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem BEV w leczeniu RSM wyniosą około 12,0 mln zł w roku 2021, około 24,4 mln zł w roku 2022 oraz około 35,7 mln zł w roku 2023. Analogiczne wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

## ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania BEV dodanego do CT w leczeniu zaawansowanego RSM ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, co wynika przede wszystkim ze wzrostu kosztów leczenia spowodowanego dodawaniem BEV do obecnie stosowanych schematów CT. Jednocześnie obserwowany wzrost wydatków w populacji docelowej jest także rezultatem wydłużenia czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego u pacjentek stosujących BEV + CT w porównaniu do samej CT, co wynika z uwzględnionych w analizie danych dotyczących efektywności stosowanych terapii - dodanie BEV do CT wydłuża przeżycie całkowite o 3,7 miesiąca oraz przeżycie bez progresji choroby o 2,3 miesiąca. Dodatkowo należy wskazać, że biorąc pod uwagę pozytywne opinie AOTMiT dotyczące finansowania leku Avastin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ocenianej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

# 1. Wprowadzenie do analizy

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

## 1.2. Stan aktualny

### 1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Wytyczne praktyki klinicznej w populacji docelowej w ramach chemioterapii systemowej zalecają stosowanie związków platyny, w tym przede wszystkim cisplatyny, w monoterapii (ASCO, NCCN) lub w skojarzeniu z topotekanem (PTOK, PTG, NCCN, ESMO, NICE), paklitakselem (PTOK, PTG, NCCN, ESGO, ESMO, NICE), oraz z gemcytabiną lub winorelbina (PTOK, PTG). Cisplatyna w monoterapii zalecana jest jako preferowana opcja terapeutyczna przez wytyczne ASCO i NCCN u pacjentek, u których niemożliwe jest zastosowanie bardziej toksycznego leczenia (stan ogólny pacjenta lub dostępność leczenia) oraz gdy brak jest możliwości leczenia potencjalnych działań niepożądanych. Chemioterapia dwulekowa zawierająca cisplatynę z paklitakselem jest wskazywana przez niektóre wytyczne praktyki klinicznej (PTOK, ESGO) jako preferowany schemat terapeutyczny. Wybór ten argumentowany jest wynikami badania klinicznego GOG-204, w którym wykazano trend w kierunku przewagi tego schematu nad skojarzeniami cisplatyny z topotekanem, gemcytabiną lub winorelbina w odniesieniu do przeżycia całkowitego i wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie. W większości wytycznych praktyki klinicznej dopuszcza się zamianę cisplatyny na karboplatinę, która charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (z wyjątkiem NICE) wskazują na możliwość zastosowania w ramach chemioterapii systemowej w populacji docelowej bewacyzumabu dodanego do chemioterapii, przy czym najczęściej wskazywane jest skojarzenie tego leku ze schematem zawierającym cisplatynę i paklitaksel. We

wszystkich wytycznych praktyki klinicznej wskazywano, że terapia z wykorzystaniem bewacyzumabu przyczynia się do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych bez pogorszenia jakości życia. Wytyczne PTG, NCCN i ESMO schemat terapeutyczny z wykorzystaniem bewacyzumabu (BEV+CIS+PAX) zalecają jako preferowaną opcję terapeutyczną w populacji docelowej, natomiast pozostałe wytyczne wskazują na możliwość zastosowania tego schematu u wybranych pacjentek, z uwagi na profil bezpieczeństwa (podwyższone ryzyko wystąpienia przetok, krwawień nadciśnienia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych). Podobnie jak w przypadku terapii dwulekowych niektóre wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają możliwość zastosowania karboplatyny zamiast cisplatyny w schemacie BEV+CIS+PAX, należy jednak zauważyć iż chociaż były prowadzone badania kliniczne z takim schematem, aktualne wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie obejmuje takiego połączenia. Wytyczne NCCN, jako preferowaną opcję terapeutyczną w kolejnych liniach leczenia u pacjentek z nowotworem PD-L1+ lub MSI-H/dMMR wymieniają także pembrolizumab [1].

Obecnie leczenie raka szyjki macicy jest finansowane z budżetu państwa w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje leki zawierające następujące substancje czynne:

- bleomycyna,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- ifosfamid,
- irynotekan,
- mitomycyna,
- paklitaksel,
- topotekan (i.v.),
- winkrystyna,
- winorelbina [2].

Wszystkie wymienione powyżej leki finansowane są w następujących rozpoznaniach wg ICD-10:

- C53 – nowotwór złośliwy szyjki macicy,
- C53.0 – błona śluzowa szyjki macicy,
- C53.1 – błona zewnętrzna szyjki macicy,
- C53.8 – zmiana przekraczająca granice szyjki macicy,
- C53.9 – szyjka macicy, nieokreślona [2].

Do maja 2014 r. BEV u pacjentek z RSM finansowany był z budżetu państwa w ramach programu leczenia we wskazaniu: świadczenie chemioterapii niestandardowej [3]. Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM, natomiast jest finansowany w ramach programów lekowych (PL) dot. leczenia

zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20) [2]. Dodatkowo BEV jest finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dla trzech populacji pacjentek: z gruczołowym, neuroendokrynnym oraz IV stopnia rakiem szyjki macicy [4–6].

### 1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2019 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2023 (por. rozdz. 2.5). Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentek w populacji docelowej w 2019 roku została oszacowana na 669 kobiet (Tabela 1).

Tabela 1.  
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w populacji docelowej	669

### 1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji oszacowanej dla 2019 roku (1.2.2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej wynoszą około 4,9 mln zł.

W aktualnych wydatkach płatnika nie uwzględniano stosowania produktu Avastin poza standardową ścieżką refundacji, w szczególności w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Tabela 2.  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	4,9 mln zł

#### 1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie BEV jest finansowany w ramach PL: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)” oraz „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”.

Liczbę osób leczonych daną substancją w ramach PL przedstawiają Uchwały Rady NFZ [3]. W tabeli poniżej (Tabela 3) przedstawiono liczbę pacjentów leczonych BEV w latach 2016-2019 w ramach PL, w których jest on finansowany (wartości określono na podstawie liczby pacjentów, u których rozliczono koszt BEV).

**Tabela 3.**  
Liczba osób leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” oraz „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” według Uchwał Rady NFZ

Program lekowy	I półrocze 2016	2016	I półrocze 2017	2017	I półrocze 2018	2018	I półrocze 2019
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	543	789	654	915	679	946	672
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”	815	1236	836	1354	971	1384	952

Zgodnie z powyższymi danymi oszacowano liczby pacjentów leczonych BEV w 2019 roku w ramach programów leczenia raka jajnika i raka jelita grubego, skalując liczbę pacjentów raportowaną dla pierwszego półrocza 2019 roku na cały rok na podstawie średniej proporcji liczby pacjentów leczonych w danym PL w I półroczu i w całym roku lat 2016-2018 (1,4 w PL dla raka jajnika oraz 1,5 w programie dla raka jelita grubego). Liczba pacjentek leczonych BEV w 2019 roku w ramach programu leczenia raka jajnika wynosi 951, natomiast w ramach programu leczenia raka jelita grubego wynosi 1448. Ostatecznie liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wynosi 2398 (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, w tym:	<b>2 398</b>
liczba pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (PL B.50.)	951
liczba pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (PL B.4.)	1 448

#### 1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [7], wskazania do stosowania leku Avastin® obejmują:

- raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (w skojarzeniu z CT zawierającą fluoropirymidynę),
- rozlanego raka piersi (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z CT zawierającą paklitaksel lub w skojarzeniu z kapecytabiną),
- nieoperacyjnego, zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego, niedrobnokomórkowego raka płuc o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z CT zawierającą pochodne platyny),
- nieoperacyjnego, zaawansowanego, przerzutowego lub nawrotowego, niepłaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuc z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z erlotynibem),
- zaawansowanego i/lub rozlanego raka nerki (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z interferonem alfa-2a),
- zaawansowanego (w stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem),
- pierwszy nawrót wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub karboplatyną i paklitakselem),
- nawrót opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną),
- przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy (w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny – w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem).

W celu wyznaczenia maksymalnej liczebności populacji pacjentów, u których BEV może być stosowany, skorzystano z danych KRN [8] o liczbie nowych zachorowań w rozpoznaniach obejmujących wyżej wymienione wskazania, tj.:

- rak okrężnicy lub odbytnicy,
- rak piersi,
- niedrobnokomórkowy rak płuca,
- rak nerki,
- rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej,
- rak szyjki macicy.

W celu wyznaczenia liczby nowych zachorowań w roku 2019 dokonano ekstrapolacji danych z lat 1999–2017 przy pomocy regresji liniowej. Następnie wykorzystano dostępne źródła w celu oszacowania populacji, w której BEV może być stosowany. W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane dane i oszacowane liczebności populacji w każdym z zarejestrowanych dla BEV rozpoznań (Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10).

**Tabela 5.**  
**Liczba pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy, u których BEV może być stosowany**

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznań	C18, C19, C20	-

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany	19 560	KRN [8]

Tabela 6.  
Liczba pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których BEV może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznania	C50	-
Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany	19 943	KRN [8]

Tabela 7.  
Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których BEV może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznania	C34	-
Liczba zachorowań w 2019 roku	22 206	KRN [8]
Odsetek chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	80%	Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum) [9]
Postać zaawansowana (stadium IIIB lub IV)	75%	Rzyman 2008 [10]
Typ adenocarcinoma u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	45%	PTOK – Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia [11]
Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany	5 996	

Tabela 8.  
Liczba pacjentów z rakiem nerki, u których BEV może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznania	C64	-
Liczba zachorowań w 2019 roku	5 481	KRN [8]
Odsetek chorych diagnozowanych w IV stadium choroby	30%	Wysocki 2010 [12], Wysocki 2011 [13]
Odsetek chorych zdiagnozowanych w stadium innym niż IV, u których doszło do przerzutów	30%	Wysocki 2010 [12], Wysocki 2011 [13]
Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany	3 289	

Tabela 9.  
Liczba pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, u których BEV może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznania	C48, C56, C57	-
Liczba zachorowań w 2019 roku	4 092	KRN [8]
Odsetek zachorowań na nabłonkowego raka jajnika wśród	95%	PTOK – Zalecenia postępowania



Parametr	Wartość	Źródło
raka jajnika (kod C56)		diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Nowotwory kobiecego układu płciowego [14]
<b>Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany</b>	<b>3 888</b>	

Tabela 10.  
Liczba pacjentów z rakiem szyjki macicy, u których BEV może być stosowany

Parametr	Wartość	Źródło
Uwzględnione kody rozpoznai	C53	-
Liczba zachorowań w 2019 roku	2 461	KRN [8]
<b>Liczba pacjentów, u których BEV może być stosowany</b>	<b>669</b>	Tabela 1

Tabela 11.  
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazania z ChPL	Uwzględnione kody rozpoznai	Liczebność w 2019 roku
Rak okrężnicy lub odbytnicy	C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo –odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy	19 560
Rak piersi	C50 Nowotwór złośliwy sutka	19 943
Niedrobnokomórkowy rak płuca	C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	5 996
Rak nerki	C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej	3 289
Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej	C56 Nowotwór złośliwy jajnika, C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	3 888
Rak szyjki macicy	C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy	669
<b>Liczebność populacji pacjentów, u których BEV może być zastosowany</b>		<b>53 343</b>

Przyjęto, że liczba 53 343 stanowi maksymalną liczbę pacjentów, u których BEV może być stosowany w 2019 roku (Tabela 12).

Obecnie BEV jest finansowany w ramach PL B.50 „Leczenie zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)” oraz B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”.

Maksymalna liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z zawężeniem do wskazań obecnie refundowanych (rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej; rak jelita grubego), wynosi 23 447 (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Populacja	Liczebność w 2019 roku
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z uwzględnieniem wszystkich wskazań leku	53 343
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z zawężeniem do wskazań obecnie refundowanych (rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej; rak jelita grubego)	23 447

### 1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie BEV jest finansowany w ramach dwóch PL: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” oraz „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)” [2].

Oba dostępne aktualnie opakowania BEV (100 mg / 4 ml, 400 mg / 16 ml) objęte są wspólną grupą limitową 1095.0 *Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab*, a limity wyznaczone są na poziomie cen hurtowych brutto tych opakowań (identyczna cena za mg substancji w obu opakowaniach) [2].

W przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla BEV na pacjentki z populacji docelowej założono taki sam jak obecnie sposób finansowania leku (refundacja zgodnie z projektem PL). Jako że nazwa grupy limitowej, do której należy BEV, nie określa szczegółowego wskazania i nie jest związana z istniejącymi PL, decyzja o refundacji BEV w leczeniu RSM może spowodować rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej bez konieczności wprowadzania dodatkowych zmian w obszarze grup limitowych.

Z tego względu wnioskuje się o refundację BEV w leczeniu RSM w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1095.0 *Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab*.

### 1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, *budget impact analysis*) została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2021 roku refundacja BEV w terapii dodanej do CT w leczeniu RSM odbywać się będzie w ramach PL. Horyzont ten pozwala na osiągnięcie poziomu równowagi w zakresie rozpowszechnienia BEV (por. rozdz. 2.4).

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (scenariusz nowy). W scenariuszu istniejącym nie uwzględniano stosowania produktu Avastin poza standardową ścieżką refundacji, w szczególności w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Obliczenia przeprowadzono również z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nieodnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania wielkości populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano KRN. Rozważano dwa warianty wyboru danych początkowych: liczba zgonów RSM z KRN (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z KRN (wariant minimalny). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym skorzystano z danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do PL określono zgodnie z opinią ekspertów, na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego RSM wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1.

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Dla uproszczenia obliczeń pominięto koszty kolejnych linii leczenia po zakończeniu terapii BEV+CT i CT. Zgodnie z danymi z badania GOG 240 przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

Średni koszt CT oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów CT zgodnej z opinią ekspertów. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej.

[Redacted text block]

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie CT. W scenariuszu nowym założono, że część pacjentek będzie leczona BEV w ramach proponowanego PL w skojarzeniu z CT. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania BEV w leczeniu

zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w zakresie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej w analizie uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, u których zastosowano terapie BEV + CT i CT, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Na podstawie uzyskanych liczebności pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, którą stanowią wszystkie pacjentki populacji docelowej (pacjentki rozpoczynające leczenie) w danym roku oraz pacjentki, które kontynuują terapię rozpoczętą w latach poprzedzających.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

W poniższej tabeli (Tabela 13) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 13.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

Parametr	Źródło	Referencje	
<b>Dane populacyjne</b>	Zachorowania i zgony na RSM	KRN	[8]
	Rozkład stadiów RSM	Quinn 2006	[15]
	Odsetki pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym	Quinn 2006	[15]
	Odsetek pacjentek kwalifikujących się do PL	Badanie ankietowe	
	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1	Średnia z badań Tinker 2005, Papadimitriou 2000, Perez-Regadera 2011, Pectasides 2009 oraz Serkies 2006	[16–20]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Poziom rozpowszechnienia BEV	Raporty NFZ, KRN	[3, 8]
<b>Udziały</b>	Udziały pozostałych leków w populacji docelowej	Obliczenia własne	
<b>Koszty</b>	Koszty BEV	Dane zamawiającego	
	Koszty CT	Dane NFZ	[3]
	Koszty podania, monitorowania	Zarządzenia Prezesa NFZ, Analiza ekonomiczna	[21–23]

Parametr	Źródło	Referencje
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[23]
<b>Dawkowanie</b>	Na podstawie badań klinicznych Tewari 2014 (GOG 240), Monk 2009, Omura 1997, Hsiao 2008	[24–27]

## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla BEV w leczeniu RSM jako dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od początku 2021 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na tygodnie.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie BEV oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przy założeniu, że zakres refundowanych terapii we wnioskowanym wskazaniu nie zostanie zmieniony (scenariusz istniejący) i przy założeniu, że od 1 stycznia 2021 roku BEV refundowany będzie w ramach PL w terapii dodanej do CT (scenariusz nowy).
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe leków, koszty ponoszone na ich podanie, leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania pacjentek z populacji docelowej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2023:
  - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania BEV ze środków publicznych,
  - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu BEV ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatknych wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [28], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania BEV oraz obowiązujący sposób finansowania leczenia w populacji docelowej nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedynie koszty leczenia działań niepożądanych obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że BEV będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)”, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [29] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [30], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Rozpowszechnienie BEV w niniejszej analizie ustalono na podstawie danych dla BEV stosowanego w ramach PL dla raka jajnika. Wg dostępnych danych liczba pacjentek stosujących BEV w ramach tego PL w latach 2016-2018, tj. od 3. do 5. roku refundacji BEV w raku jajnika, utrzymuje się na względnie stałym poziomie (oszacowany dalszy wzrost liczby pacjentek jest niewielki – szczegóły w rozdziale 2.6). Wskazuje to na stabilizację rozpowszechnienia BEV w tym okresie. W związku z powyższym 3-letni horyzont czasowy uwzględniony w niniejszej analizie z jednej strony pozwala określić prognozowane wydatki na BEV w RSM do czasu ustalenia względnej równowagi rynku, a z drugiej strony eliminuje niepewność związaną z dalszym prognozowaniem wydatków na BEV w RSM.

## 2.5. Populacja docelowa

Populacja docelowa dla BEV obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB)

RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentek z RSM w Polsce zostało przeprowadzone systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [31] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [32]. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane przedstawiono w Aneksie (rozdz.A.2).

Nieodnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Najbardziej wiarygodne polskie dane dotyczące RSM pochodzą z KRN [8] i na nich zdecydowano się oprzeć obliczenia niniejszej analizy.

Oszacowania wielkości populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym wykorzystano następujące dane:

- liczbę nowych zachorowań na RSM z KRN [8];
- liczbę zgonów wśród pacjentek z RSM z KRN [8].

Dane o liczbie nowych zachorowań na RSM z KRN posłużyły do oszacowania liczby kobiet z RSM ogółem. W kolejnych krokach zawężono populację do przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM, korzystając z odnalezionego w niesystematycznym przeszukaniu badania Quinn 2006 [15] (por. rozdz.A.2.2.5). Liczbę zgonów z powodu RSM z KRN wykorzystano bezpośrednio do określenia liczby pacjentek z zaawansowanym RSM, przyjmując odpowiednie założenia.

Liczebności populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM oszacowane w dwóch uwzględnionych wariantach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 14, Tabela 15).

**Tabela 14.**  
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM – dane na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN

Parametr	Stadium	Odsetek	Źródło	Liczba pacjentek na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
				2021	2022	2023
Liczba pacjentek z RSM	Razem		KRN [8]	2334	2270	2207
	I	42,6%		995	968	941
	II	29,9%		698	679	660
	III	21,6%	Quinn 2006 [15]	504	491	477
	IVA	3,2%		74	72	70
	IVB	2,7%		62	61	59
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym	I	14,9%	Na podstawie odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym oraz odsetka z rakiem nawrotowym z	149	145	141
	II	32,4%		226	220	214



Parametr	Stadium	Odsetek	Źródło	Liczba pacjentek na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
				2021	2022	2023
	III	54,2%	badania Quinn 2006 [15]. Założono, że nawrót może wystąpić tyko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie.	273	266	258
	IVA	80,8%		60	58	56
<b>Liczba pacjentek RSM w stadium IVB</b>			Jak wyżej	62	61	59
<b>Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB</b>			Suma powyższych	<b>770</b>	<b>749</b>	<b>728</b>

Tabela 15.  
Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM – dane na podstawie liczby zgonów z KRN

Parametr	Stadium	Odsetek	Źródło	Liczba pacjentek na podstawie liczby zgonów z KRN		
				2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB</b>	Razem		KRN [8]	<b>1520</b>	<b>1503</b>	<b>1487</b>
<b>Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM</b>	I	19,3%	Quinn 2006 [15]	293	290	287
	II	29,3%		446	441	436
	III	35,5%		539	534	528
	IVA	7,8%		118	117	115
	IVB	8,1%		123	122	120

W celu oszacowania liczby pacjentek, które kwalifikują się do leczenia BEV wśród pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii, wykorzystano dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego (rozdz. A.2.3.3).

Niezależnie uwzględniono również kryterium dotyczące stanu sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Jako odsetek chorych na RSM ze stanem ogólnym WHO 0-1 przyjęto średnią z wartości oszacowanych na podstawie badań odnalezionych w ramach niesystematycznego przeszukania sieci Internet (rozdz. A.2.3.3).

Na podstawie powyższych danych dokonano oszacowania liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu dwóch różnych bazowych źródeł danych (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV ze stanem ogólnym WHO 0-1**

Parametr	Stadium	Odsetek	Źródło	Na podstawie liczby zgonów z KRN			Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
				2021	2022	2023	2021	2022	2023
Liczba pacjentek kwalifikujących się do CT, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii	I	56,7%	Ankieta	166	164	163	84	82	80
	II			253	250	247	128	125	121
	III			306	302	299	155	151	146
	IVA	67		66	65	34	33	32	
	IVB	65,0%		80	79	78	41	39	38
<b>Suma</b>				<b>871</b>	<b>862</b>	<b>853</b>	<b>442</b>	<b>430</b>	<b>418</b>
<b>Odsetek pacjentek z WHO 0-1</b>		75,1%	Średnia z badań Tinker 2005 [16], Papadimitriou 2000 [17], Perez-Regadera 2011 [18], Pectasides 2009 [19] oraz Serkies 2006 [20]	654	647	640	332	323	314
<b>Liczebność populacji docelowej</b>				<b>654</b>	<b>647</b>	<b>640</b>	<b>332</b>	<b>323</b>	<b>314</b>

Wybór liczby zgonów z powodu RSM jako bazowej wartości do obliczeń ostatecznej liczebności populacji docelowej wydaje się bardziej wiarygodny w porównaniu z oszacowaniami, które opierają się na liczbie nowych zachorowań na RSM, gdyż związany jest z mniejszą liczbą kroków obliczeniowych. Jest to też wariant wskazujący na wyższą liczebność populacji docelowej. Wariant ten wybrano zatem jako wariant podstawowy analizy.

Otrzymane liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Liczebność populacji docelowej w latach 2021-2023**

Parametr	2021	2022	2023
<b>Analiza podstawowa</b>	654	647	640
<b>Wariant A1</b>	332	323	314

Ostateczna liczebność populacji docelowej to 654 w roku 2021, 647 w roku 2022 oraz 640 w roku 2023. Oszacowaną liczebność populacji docelowej stanowią pacjentki RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z nowo rozpoznany rakiem przerzutowym, które spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacji do leczenia BEV. Przyjęto, że w każdym tygodniu poszczególnych lat horyzontu analizy leczenie rozpoczynać będzie proporcjonalna liczba pacjentek spośród oszacowanej powyżej populacji. Przyjęte w analizie rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.6.

Zgodnie z opinią ekspertów podaną w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [33], przybliżona liczba chorych z przerzutowym, przetrwałym lub nawracającym RSM, u której byłoby możliwe zastosowanie BEV, wynosi 550–600. Wskazuje to na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym (Wariant A1). Wyniki wariantu podstawowego są natomiast zbliżone do oszacowań ekspertów.

Zgodnie z powyższym, z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, iż liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV w zaawansowanym RSM nie będzie wyższa niż przyjęta w analizie liczebność populacji docelowej.

## 2.6. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej

W celu oszacowania rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej, ze względu na brak odpowiednich danych dla RSM, zdecydowano się na wykorzystanie dostępnych danych dotyczących stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w ramach PL B.50: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.

W programie „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” leczeni są pacjenci z zaawansowanym rakiem jajnika (C56), rakiem jajowodu (C57) lub pierwotnym rakiem otrzewnej (C48) przy wykorzystaniu BEV [34].

Program zaczął obowiązywać od marca 2013 roku. Jednak z powodu bardzo restrykcyjnych kryteriów włączenia liczba pacjentek początkowo leczonych w programie była niewielka. Wprowadzono zmiany do programu i w obecnej formie obowiązuje on od marca 2014 roku [2, 3, 35].

W ramach proponowanego PL dla RSM leczenie ma obejmować pacjentki w stanie zaawansowanym. Podobne kryterium występuje w obecnie obowiązującym programie leczenia raka jajnika [34, 36]. Pozostałe kryteria kwalifikacji (stan sprawności ogólnej w stopniu 0-1, odpowiednie wyniki badań morfologii krwi z rozmazem, wskaźników koagulacyjnych oraz wskaźników czynności nerek i wątroby, a także nieobecność przeciwwskazań do zastosowania BEV) również są zbliżone między programami.

Należy zauważyć, iż oszacowania rozpowszechnienia dotyczą tego samego leku wprowadzonego do zbliżonej jednostki chorobowej przy analogicznym systemie finansowania i kryteriach programowych. Można więc oczekiwać, iż rozpowszechnienie BEV po wydaniu pozytywnej decyzji o jego finansowaniu w ocenianym wskazaniu będzie podobne do jego rozpowszechnienia wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.

Najbardziej wiarygodnym źródłem danych o liczbie pacjentek leczonych BEV w ramach PL dla raka jajnika w początkowym okresie jego funkcjonowania jest raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego [37]. Według raportu w 2014 roku 182 pacjentki z rakiem jajnika były leczone BEV w ramach PL. Przyjęto, że podana liczba pacjentek odnosi się do okresu obowiązywania aktualnych

kryteriów kwalifikacji do PL B.50, czyli od marca do grudnia 2014 roku, co oznacza, że liczba pacjentek leczonych w ciągu pierwszego roku refundacji BEV w tym wskazaniu wynosi 218. Raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego nie obejmuje danych z kolejnych lat funkcjonowania PL.

Alternatywnym źródłem danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach PL dla raka jajnika w 2014 r. oraz danych dla kolejnych lat funkcjonowania tego PL są Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [3, 38]. Uchwały te raportują liczbę wykonanych świadczeń i liczbę pacjentów leczonych w ramach PL od początku roku do końca II i IV kwartału danego roku. BEV jest jedynym lekiem stosowanym w ramach programu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”.

Dane z Uchwał Rady NFZ za lata 2014-2015 nie raportują rzeczywistej liczby pacjentek leczonych w ramach programu. Liczby pacjentek są przedstawione z podziałem na komórki organizacyjne, a jedna pacjentka mogła być leczona w PL w kilku różnych komórkach organizacyjnych i w związku z tym – uwzględniona w raportowanych danych kilka razy. Świadczy o tym duża różnica w odniesieniu do danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego – wg danych z Uchwały NFZ w okresie marzec-grudzień 2014 r. w ramach PL B.50 leczonych było 389 pacjentek, podczas gdy dane z raportu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego wskazują, że liczba ta wynosiła 182. W związku z powyższym dane z Uchwał Rady NFZ za lata 2014-2015 nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Od 2016 roku dane z Uchwał Rady NFZ są raportowane odmiennie niż we wcześniejszych latach – liczby pacjentek są przedstawione z podziałem na udzielane świadczenia, natomiast bez podziału na komórki organizacyjne i w konsekwencji problem potencjalnego wielokrotnego uwzględniania tych samych pacjentek nie występuje. Do wyznaczenia liczby pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w kolejnych latach refundacji wykorzystano Uchwały Rady NFZ za II i IV kwartał 2016-2018 [3]. Dane prezentowane dla poszczególnych lat obejmują wszystkie pacjentki leczone w ramach PL w danym roku, tzn. zarówno pacjentki rozpoczynające leczenie w danym roku, jak i pacjentki, które rozpoczęły terapię w latach poprzednich i kontynuują ją w danym roku. Biorąc pod uwagę, że mediana przeżycia bez progresji dla BEV w rozważanym wskazaniu wynosi ok. 16 m-cy (na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla raka jajnika [39]), pacjentki kontynuujące terapię rozpoczętą w latach wcześniejszych stanowią prawdopodobnie znaczną część ogółu pacjentek leczonych w poszczególnych latach. W związku z tym liczbę pacjentek rozpoczynających terapię w poszczególnych latach wyznaczono jako dwukrotność różnicy pomiędzy raportowaną liczbą pacjentek w danym roku oraz liczbą pacjentek w pierwszym półroczu tego roku. Oszacowana liczba pacjentek jest potencjalnie zawyżona ze względu na rosnące w kolejnych okresach (w tym przypadku półroczach) rozpowszechnienie BEV i w konsekwencji mniejszą niż oszacowana w opisany powyżej sposób liczbą pacjentek rozpoczynających terapię w pierwszym półroczu kolejnych lat. W kontekście sposobu wykorzystania opisanych danych w dalszej analizie (szczegóły w dalszej części rozdziału) przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

**Tabela 18.**  
Oszacowana liczba pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2016-2018

Parametr	Liczba pacjentek						
	I połowa 2016	2016	I połowa 2017	2017	I połowa 2018	2018	I połowa 2019
<b>Dane z Uchwał Rady NFZ</b>							
<b>Nazwa świadczenia: BEVACIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG</b>	543	789	654	915	679	946	672
<b>Szacowana liczba pacjentek rozpoczynających terapię<sup>a</sup></b>		492		522		534	

a) dwukrotność różnicy pomiędzy liczbą pacjentek w całym roku oraz liczbą pacjentek w pierwszym półroczu danego roku

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentek leczonych w ramach PL B.50 w 2015 r. założono, że wspomniana liczba stanowi średnią z wartości dla lat 2014 (na podstawie danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego) i 2016 (na podstawie danych z Uchwały Rady NFZ) – szczegóły w Tabela 19.

**Tabela 19.**  
Oszacowana liczba pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2014-2018

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Liczba nowych pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”</b>	218	355	492	522	534

W celu wyznaczenia rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dwa podejścia, w ramach których oprócz danych z raportu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Uchwał Rady NFZ wykorzystano:

- dane KRN dotyczące liczby nowych zachorowań na raka jajnika i RSM (Podejście I);
- dane z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla BEV stosowanego w raku jajnika, dotyczące liczebności populacji docelowej dla BEV w tym wskazaniu [39] (Podejście II).

### ***Podejście I***

W pierwszym podejściu przyjęto, że stosunek liczby nowych pacjentek leczonych BEV w ramach programu leczenia zaawansowanego RSM do liczby nowych pacjentek leczonych BEV w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jajnika w kolejnych latach refundacji BEV będzie taki sam jak stosunek liczby zachorowań na RSM do liczby zachorowań w rozpoznaniach ICD-10 C56 (rak jajnika), C57 (nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych), C48 (nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), które obejmują wskazania leczone w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Na podstawie danych KRN dotyczących liczby zachorowań na RSM oraz w rozpoznaniach ICD-10 C56, C57, C48 w latach 1999–2017 [8] oraz prognozowanych za pomocą regresji liniowej wartości dla lat 2018–2023 (Tabela 20),

został wyznaczony wspomniany wyżej stosunek (Tabela 21), którego wartość następnie wykorzystano do oszacowania potencjalnej liczby nowych pacjentek z RSM leczonych BEV w kolejnych latach refundacji. Otrzymane wyniki przedstawiono w Tabela 22.

**Tabela 20.**  
Liczba zachorowań na RSM (C53) i raka jajnika (C56), nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) oraz nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57)

Rok	Rak szyjki macicy	Rozpoznania C56, C48, C57	
1999	3565	3463	
2000	3777	3493	
2001	3604	3553	
2002	3610	3536	
2003	3439	3644	
2004	3345	3539	
2005	3263	3565	
2006	3226	3506	
2007	3431	3418	
2008	3270	3511	Dane KRN
2009	3102	3705	
2010	3078	3797	
2011	2968	3753	
2012	2783	3777	
2013	2909	3894	
2014	2807	4004	
2015	2723	3981	
2016	2622	3955	
2017	2502	4012	
2018	2524	4007	
2019	2461	4039	
2020	2397	4070	Prognoza
2021	2334	4102	
2022	2270	4134	
2023	2207	4165	

**Tabela 21.**  
Stosunek liczby zachorowań na RSM do liczby zachorowań w rozpoznaniach ICD-10 C56, C57, C48 w kolejnych latach refundacji BEV

Lata refundacji	Rak szyjki macicy		Rozpoznania C56, C48, C57		Stosunek
	Okres	Liczba zachorowań w danym okresie	Okres refundacji	Liczba zachorowań w danym okresie	
I rok	rok 2021	2334	rok 2014	4004	0,58
II rok	rok 2022	2270	rok 2015	3981	0,57
III rok	rok 2023	2207	rok 2016	3955	0,56
<b>Średnia</b>					<b>0,57</b>

**Tabela 22.**  
Liczba nowych pacjentek z RSM leczonych BEV w ramach PL w kolejnych latach refundacji

Parametr	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji
Liczba pacjentek zakwalifikowanych w danym roku do leczenia BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	218	355	492
Stosunek liczby zachorowań na RSM do liczby zachorowań w rozpoznaniach ICD-10 C56, C57, C48	0,57		
Prognozowana liczba nowych pacjentek z RSM leczonych BEV	125	203	281

Wykorzystując powyższe dane oraz oszacowania liczebności populacji docelowej (por. rozdz. 2.5), wyznaczono rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w pierwszych trzech latach refundacji (2021–2023) (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM – podejście I

Parametr	2021	2022	2023
Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM	19,03%	31,30%	43,82%

### **Podejście II**

W drugim podejściu wykorzystano wcześniejsze oszacowania dotyczące liczby nowych pacjentek zakwalifikowanych w danym roku do leczenia BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”. Rozpowszechnienie BEV w ramach tego PL wyznaczono przez odniesienie liczby pacjentek stosujących BEV w poszczególnych latach do liczebności populacji docelowej dla BEV stosowanego w raku jajnika, zaczerpniętej z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla BEV stosowanego w tym wskazaniu.

**Tabela 24.**  
**Rozpowszechnienie BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2014-2018**

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentek zakwalifikowanych w danym roku do leczenia BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”	218	355	492	522	534
Liczebność populacji docelowej dla BEV w raku jajnika	574 <sup>a</sup>	576 <sup>a</sup>	578 <sup>b</sup>	580 <sup>b</sup>	582 <sup>b</sup>
<b>Rozpowszechnienie BEV</b>	<b>38,05%</b>	<b>61,67%</b>	<b>85,12%</b>	<b>90,00%</b>	<b>91,75%</b>

a) dane z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla BEV stosowanego w raku jajnika

b) założono, że w kolejnych latach zmiany liczebności populacji docelowej dla BEV stosowanego w ramach PL dla raka jajnika będą analogiczne jak pomiędzy latami 2014 i 2015

Przyjęto, że w przypadku zaawansowanego RSM rozpowszechnienie BEV w pierwszych trzech latach refundacji będzie utrzymane na takim samym poziomie jak dla zaawansowanego raka jajnika (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM – podejście II**

	2021	2022	2023
<b>Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM</b>	<b>38,05%</b>	<b>61,67%</b>	<b>85,12%</b>

### Podsumowanie

Jako wariant podstawowy przyjęto średnie wartości z podejścia I i II (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Oszacowanie rozpowszechnienia bewacyzumabu w populacji docelowej w wariancie podstawowym**

	2016	2017	2018
<b>Podejście I</b>	<b>19,03%</b>	<b>31,30%</b>	<b>43,82%</b>
<b>Podejście II</b>	<b>38,05%</b>	<b>61,67%</b>	<b>85,12%</b>
<b>Średnia</b>	<b>28,54%</b>	<b>46,48%</b>	<b>64,47%</b>

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ wartości rozpowszechnienia na wyniki analizy przez przyjęcie wartości z Podejścia I oraz Podejścia II.

Obecnie BEV jest również refundowany w ramach PL „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)”, jednak nie jest to jedyny lek w tym programie (oprócz BEV refundowany jest również cetuksymab, panitumumab, aflibercept oraz trifurydyna w skojarzeniu z typiracylem) [34]. W związku z tym nie ma możliwości wiarygodnego wyznaczenia wartości rozpowszechnienia BEV w populacji docelowej niniejszej analizy na podstawie danych dotyczących raka jelita grubego.



## 2.7. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

W scenariuszu istniejącym założono, że 100% dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg., będzie leczonych CT.

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentek będzie leczona BEV dodanym do CT (rozdz. 2.6), natomiast pozostała część CT (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Oszacowanie rozpowszechnienia CT w populacji docelowej w wariancie podstawowym, w scenariuszu nowym

	2016	2017	2018
<b>Podejście I</b>	80,97%	68,70%	56,18%
<b>Podejście II</b>	61,95%	38,33%	14,88%
<b>Średnia</b>	<b>71,46%</b>	<b>53,52%</b>	<b>35,53%</b>

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ wartości rozpowszechnienia CT na wyniki analizy przez przyjęcie wartości z Podejścia I oraz Podejścia II.

## 2.8. Częstości stosowania poszczególnych schematów CT

Dane na temat aktualnej praktyki leczenia nawrotowego, przetrwałego oraz pierwotnie przerzutowego RSM w Polsce pochodzą z badania ankietowego obejmującego 3 klinicystów<sup>1</sup> zajmujących się terapią RSM. W opinii ekspertów w wymienionej populacji stosowane są następujące schematy CT:

- cisplatyna + paklitaksel,
- topotekan + paklitaksel,
- cisplatyna + gemcytabina,
- cisplatyna + fluorouracyl,
- cisplatyna + topotekan,
- cisplatyna (monoterapia),
- ifosfamid + mesna.

Mesna jest środkiem odtruwającym, zapewniającym skuteczną profilaktykę działań toksycznych na układ moczowy, związanych ze stosowaniem oksazafosforyn, w szczególności lek ten należy zawsze podawać z ifosfamidem [40].

<sup>1</sup> Paweł Blecharz (ekspert 1), Beata Maciejczyk (ekspert 2), Krystyna Bratos (ekspert 3)

Częstości stosowania poszczególnych schematów CT u pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA oraz przerzutowym (IVB), uzyskane na podstawie opinii ekspertów, zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 28, Tabela 29).

Obecnie gemcytabina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu RSM, dlatego nie została uwzględniona w dalszych oszacowaniach.

**Tabela 28.**  
Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT wśród pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA

Schemat CT	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3
cisplatyna + paklitaksel	50%	60%	65%
topotekan + paklitaksel	30%	10%	5%
cisplatyna + fluorouracyl	5%	5%	5%
cisplatyna + topotekan	5%	10%	10%
cisplatyna + gemcytabina <sup>a</sup>	0%	5%	5%
cisplatyna (monoterapia)	5%	5%	5%
ifosfamid + mesna	5%	5%	5%

a) Obecnie gemcytabina nie jest refundowana w Polsce w leczeniu RSM, dlatego nie została ona uwzględniona w dalszych oszacowaniach.

**Tabela 29.**  
Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT wśród pacjentek w stadium IV B

Schemat CT	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3 <sup>a</sup>
cisplatyna + paklitaksel	65%	85%	77,8%
topotekan+ paklitaksel	25%	0%	5,6%
cisplatyna + fluorouracyl	5%	5%	5,6%
cisplatyna + topotekan	0%	0%	5,6%
cisplatyna (monoterapia)	5%	10%	5,6%

a) ze względu na brak sumowania się pierwotnych wartości do 100%, zostały one odpowiednio przeskalowane.

W poniższej tabeli (Tabela 30) wyznaczono średnie częstości stosowania CT dla pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA oraz dla pacjentek w stadium IVB. Zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 2.5., pacjentki w stadium IVB stanowią 9,2% populacji docelowej. Na tej podstawie wyznaczono średnią ważoną częstości stosowania poszczególnych schematów w całej populacji docelowej.

**Tabela 30.**  
Średni rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT

Schemat CT	Średnia dla pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA <sup>a</sup>	Średnia dla pacjentek w stadium IV B <sup>a</sup>	Średnia dla wszystkich pacjentek <sup>b</sup>
cisplatyna + paklitaksel	60,3%	75,9%	61,8%
topotekan + paklitaksel	15,5%	10,2%	15,0%

Schemat CT	Średnia dla pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-IVA <sup>a</sup>	Średnia dla pacjentek w stadium IV B <sup>a</sup>	Średnia dla wszystkich pacjentek <sup>b</sup>
cisplatyna + fluorouracyl	5,2%	5,2%	5,2%
cisplatyna + topotekan	8,6%	1,9%	8,0%
cisplatyna (monoterapia)	5,2%	6,9%	5,3%
ifosfamid + mesna	5,2%	0,0%	4,7%

a) Odpowiednio przeskalowane, aby sumowały się do 100 %;

b) Średnia ważona, pacjentki w stadium IVB stanowią 9,2% populacji docelowej

## 2.9. Dawkowanie

Dawkowanie oraz sposób stosowania BEV oraz poszczególnych schematów CT u pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym określono na podstawie badań klinicznych Tewari 2014 (GOG 240) [24], Monk 2009 [25], Omura 1997 [26], Hsiao 2008 [27] (Tabela 31).

Tabela 31.  
Dawkowanie i sposób podania dla poszczególnych schematów CT

Schemat	Lek	Dawka	Długość cyklu	Źródło
<b>bewacyzumab + chemioterapia</b>	Bewacyzumab	15 mg/kg	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [24]
<b>cisplatyna + paklitaksel</b>	Cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1. lub 2. <sup>a</sup>	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [24]
	Paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>cisplatyna + topotekan</b>	Cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Monk 2009 [25]
	Topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1.-3.		
<b>topotekan + paklitaksel</b>	Topotekan	0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-3.	21 dni	Tewari 2014 (GOG 240) [24]
	Paklitaksel	175 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>Ifosfamid + mesna</b>	Ifosfamid	5 g/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Omura 1997 [26]
	Mesna	6 g/m <sup>2</sup> dnia 1.		
<b>cisplatyna (monoterapia)</b>	Cisplatyna	50 mg/m <sup>2</sup> dnia 1.	21 dni	Omura 1997 [26]
<b>cisplatyna + fluorouracyl</b>	Cisplatyna	45 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1. i 8.	28 dni	Hsiao 2008 [27]
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15.		

a) zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej w oszacowaniach kosztów podania leków nie uwzględniono podania CIS w 2. dniu cyklu

## 2.10. Efektywność

W celu odpowiedniego naliczenia kosztów terapii, kosztów podania leków, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów monitorowania pacjentek, w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane dotyczące czasu trwania terapii (*Time to off treatment*, TTOT). Na ich podstawie określono liczbę pacjentek leczonych w każdym tygodniu horyzontu czasowego niniejszej analizy. W celu uwzględnienia dodatkowo kosztów monitorowania pacjentek, które przerwały leczenie, ale nadal żyją,

konieczne było wyszczególnienie ich liczby w każdym tygodniu analizy. W tym celu wykorzystano dane TTOT oraz dane dotyczące przeżycia całkowitego (*Overall survival*, OS). Dane TTOT oraz OS przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym wykorzystanym do oceny opłacalności BEV [23], tj. odpowiednio dopasowane dane z badania GOG 240 z uwzględnieniem korekty połowy cyklu.

W analizie ekonomicznej [23] zostały uwzględnione następujące schematy leczenia zaawansowanego RSM:

- CIS+PAX,
- TOP+PAX,
- BEV+CIS+PAX,
- BEV+TOP+PAX.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej ankiety, schematy CT zawierające CIS+PAX oraz TOP+PAX są najczęściej stosowanymi schematami w leczeniu nawrotowego, przetrwałego oraz pierwotnie przerzutowego RSM w Polsce.

W analizie podstawowej przyjęto średnie dane o efektywności dla schematów zawierających CIS+PAX oraz TOP+PAX ważone odsetkami częstości stosowania uzyskanymi na podstawie przeprowadzonej ankiety (Tabela 32, por. rozdz. 2.8). W ramach analizy wrażliwości przyjęto efektywności zgodne z danymi dla schematów CIS+PAX oraz TOP+PAX.

**Tabela 32.**  
**Rozkład częstości schematów chemioterapii CIS+PAX i TOP+PAX**

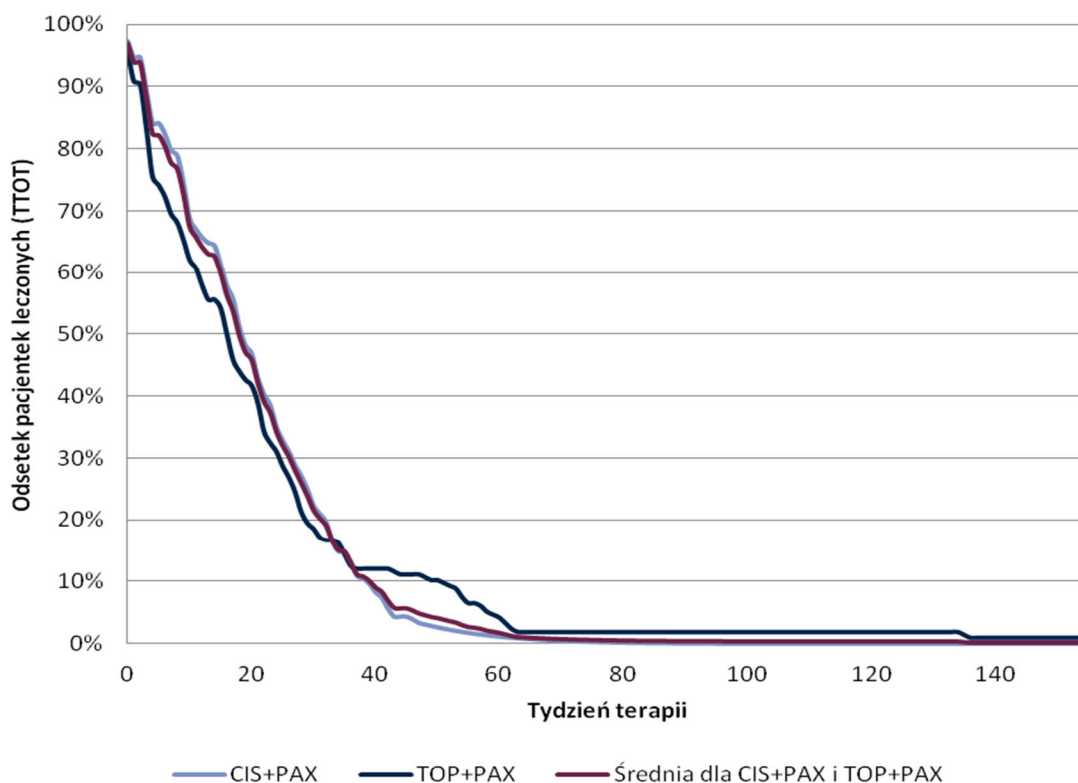
Schemat	Częstości stosowania w populacji docelowej <sup>a</sup>	Wartości przeskalowane do 100%
CIS+PAX	61,8%	80,4%
TOP+PAX	15,0%	19,6%

a) por. rozdz. 2.8.

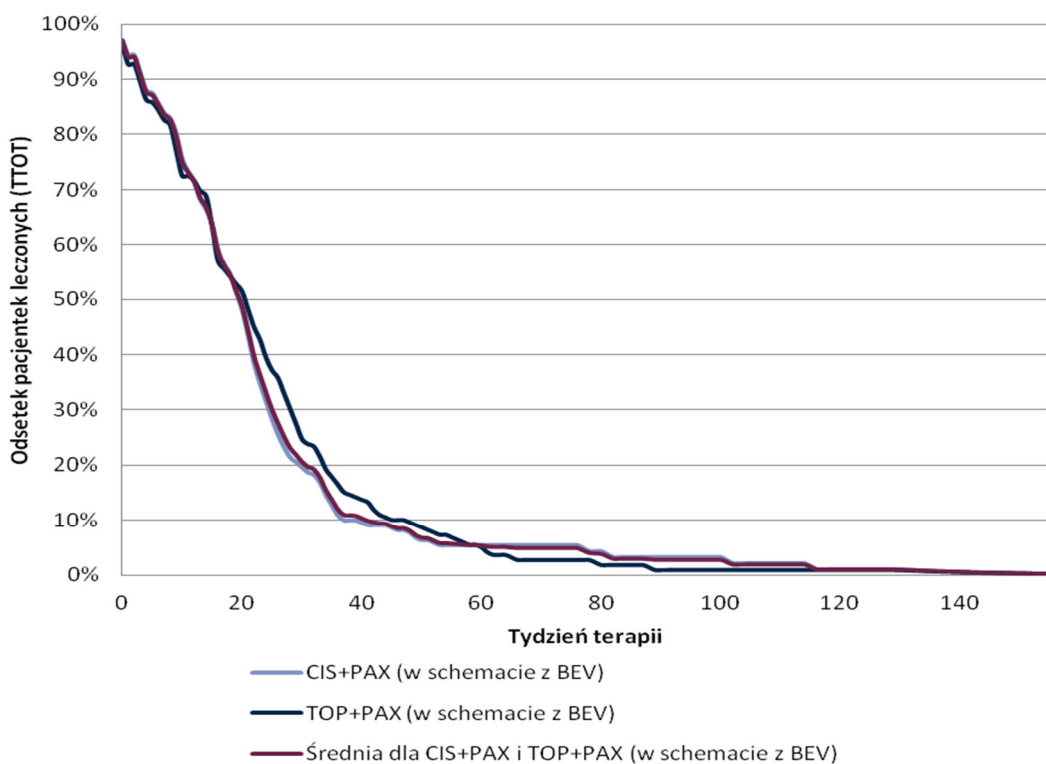
### 2.10.1. Czas trwania leczenia (TTOT)

Czas trwania leczenia (*Time to off treatment*, TTOT) w badaniu GOG 240 obliczany jest jako różnica czasu między otrzymaniem pierwszej i ostatniej dawki terapii. Poniżej przedstawiono wykresy obrazujące przyjęte w analizie dane dotyczące czasu trwania leczenia dla schematów CT (Wykres 1) oraz BEV skojarzonego z CT (Wykres 2, Wykres 3). W przypadku schematów zawierających BEV, krzywe TTOT zostały określone osobno dla BEV oraz dla CT.

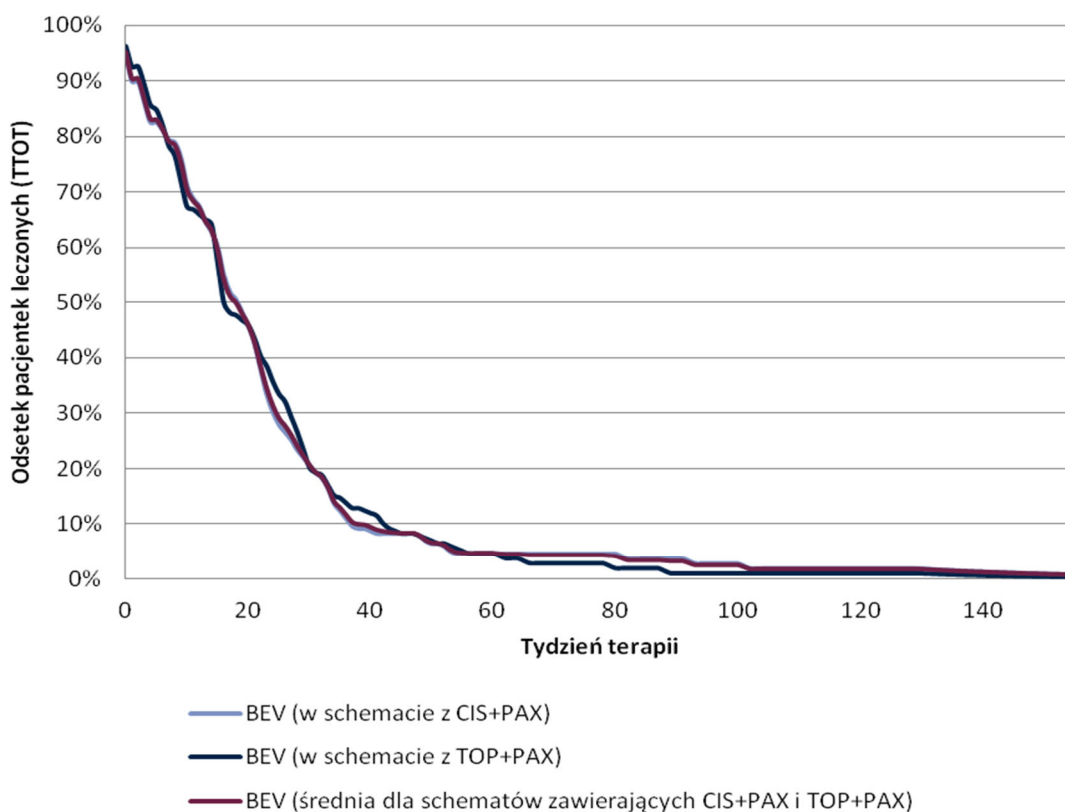
**Wykres 1.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – CT**



**Wykres 2.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – CT w schemacie z BEV**



**Wykres 3.**  
**Czas trwania leczenia (TTOT) – BEV**



Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu czasowego analizy, którą następnie, przy uwzględnieniu kosztów cyklu terapii (por. rozdz.2.11.1), wykorzystano do oszacowania całkowitych wydatków płatnika publicznego na leczenie RSM. W przypadku wyznaczania całkowitych wydatków na podanie leków, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz monitorowanie terapii, jako odsetek pacjentek leczonych dla schematu zawierającego BEV, przyjęto maksimum z odsetka pacjentek leczonych BEV oraz odsetka pacjentek leczonych CT w ramach tego schematu. Odpowiednie koszty jednostkowe przedstawiono w rozdz.2.11.

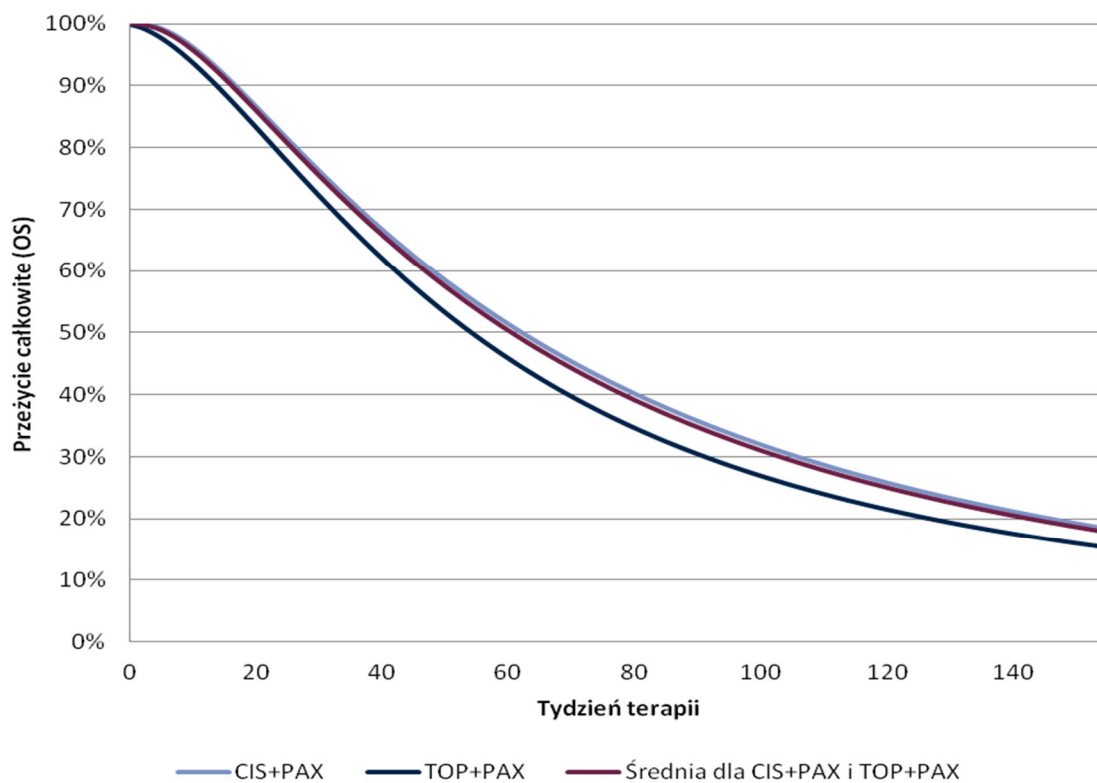
Na podstawie uzyskanych liczebności pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, czyli takich, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku w danym roku.

### 2.10.2. Przeżycie całkowite (OS)

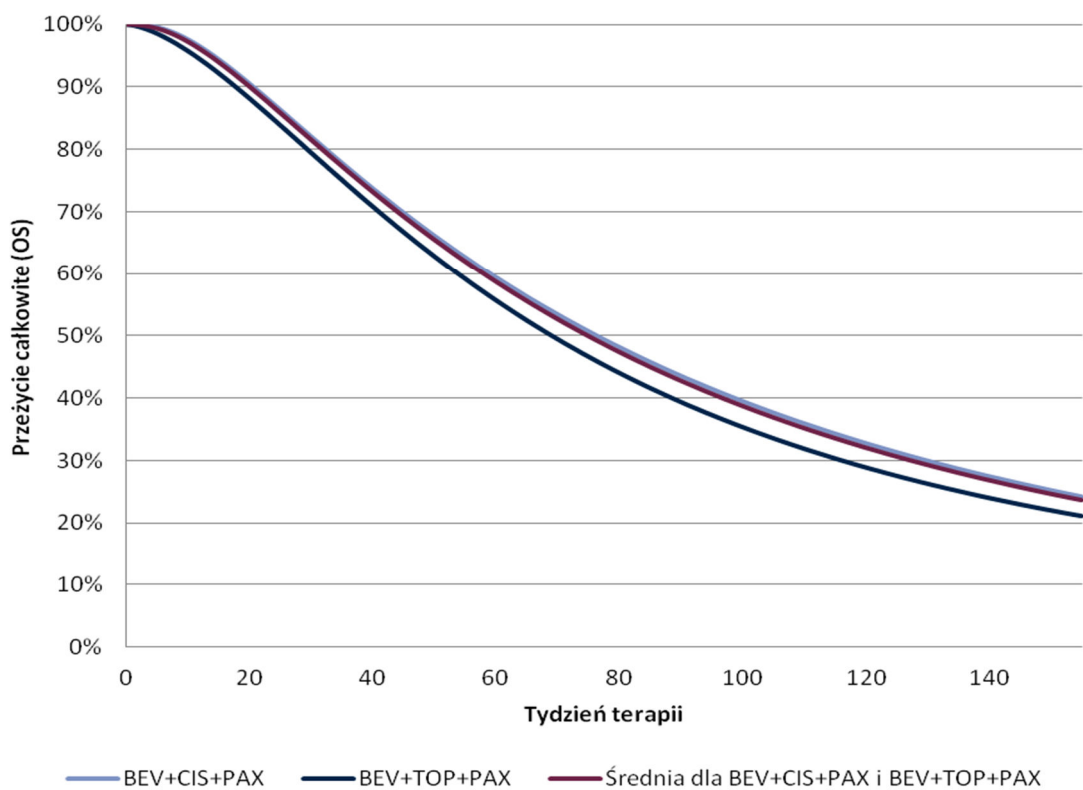
Poniżej przedstawiono wykresy dotyczące przeżycia całkowitego dla CT (Wykres 4) oraz BEV skojarzonego z CT (Wykres 5). Wykresy te powstały w wyniku odpowiedniego dopasowania krzywych do danych surowych, zgodnie z podejściem przyjętym w analizie ekonomicznej [23]. Na podstawie danych OS wyznaczono liczbę pacjentek żyjących w każdym tygodniu horyzontu czasowego analizy

w zależności od stosowanego leczenia. Liczbę pacjentek po zakończeniu terapii BEV + CT i CT wyznaczono jako różnicę pomiędzy liczbą pacjentek żyjących a liczbą pacjentek leczonych (Wykres 6). Na podstawie liczby żyjących pacjentek, które przerwały terapię oraz jednostkowych kosztów monitorowania (por. rozdz.2.11.3) wyznaczono w analizie całkowite wydatki na monitorowanie pacjentek po zakończeniu terapii BEV + CT i CT.

**Wykres 4.**  
**Przeżycie całkowite (OS) – CT**

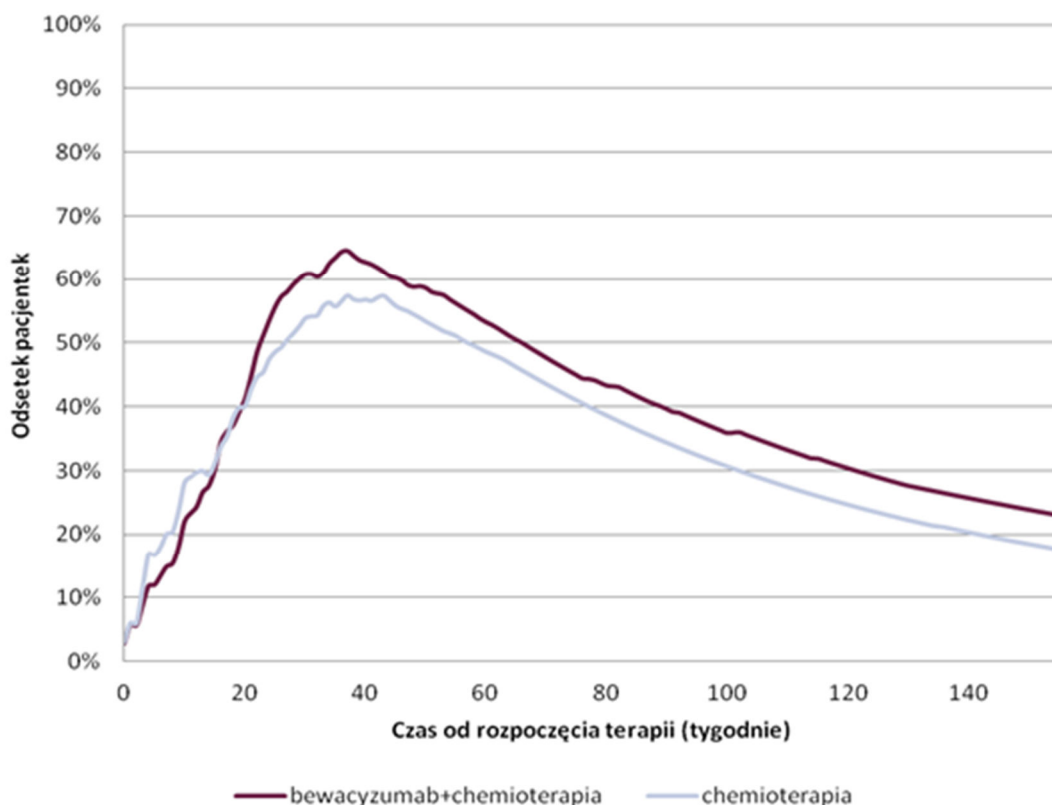


**Wykres 5.**  
**Przeżycie całkowite (OS) – BEV + CT**





**Wykres 6.**  
**Odsetek żyjących pacjentek po zakończeniu terapii BEV + CT i CT**



## 2.11. Koszty

### 2.11.1. Koszty leków

#### Koszt BEV

W celu oszacowania ceny za miligram substancji czynnej bewacyzumab wykorzystano dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku [2]. Obecnie w Polsce dostępny jest jeden lek zawierający BEV: Avastin, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml oraz w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml. Średnia cena za mg substancji czynnej wynosi 12,30 zł (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
**Koszty leków zawierających BEV bez RSS**

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Średnia cena za mg
Avastin	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/4 ml	1 fiol.a 4 ml	1 171,80 zł	1 230,39 zł	1 230,39 zł	12,30 zł
Avastin	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg/16 ml	1 fiol.a 16 ml	4 687,20 zł	4 921,56 zł	4 921,56 zł	12,30 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W analizie przyjęto dawkowanie BEV na poziomie 15 mg/kg masy ciała zgodnie z badaniem GOG 240 oraz analizą efektywności klinicznej [41]. Średnią masę ciała pacjentek przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [23], tj. 67,13 kg. Koszt jednego 3-tygodniowego cyklu leczenia BEV w zależności od uwzględnienia umowy podziału ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Koszt cyklu terapii BEV**

	Koszt/cykl	
Koszt 3-tygodniowego cyklu leczenia BEV	[REDACTED]	[REDACTED]
	bez RSS	12 388,74 zł

## Koszty chemioterapii

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe cisplatyny, topotekanu, paklitakselu, fluorouracylu, ifosfamidu oraz mesny, wyznaczone na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ [3, 42] lub Obwieszczenia MZ [2] w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych.

Koszt jednostkowy ifosfamidu ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z ifosfamidem za okres 04.2018 – 03.2019 [3]. Brak jest bardziej aktualnych danych sprzedażowych pozwalających określić średni jednostkowy koszt dla tej substancji. Jednakże limity finansowania dla dwóch dostępnych opakowań ifosfamidu pozostają na niezmiennym poziomie od 2014 roku [3]. Z dużym prawdopodobieństwem wnioskować zatem można, że aktualna cena realna tej substancji czynnej jest zbliżona do tej z okresu 04.2018 – 03.2019.

Koszt jednostkowy pozostałych substancji ponoszony przez płatnika publicznego wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie od stycznia 2019 r. do grudnia 2019 r. [42]. W obliczeniach dla każdej substancji czynnej przyjęto średnią arytmetyczną kosztów jednostkowych raportowanych w poszczególnych miesiącach 2019 roku.

Szczegóły przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3).

Poniższa tabela (Tabela 36) przedstawia realne średnie ceny za mg cisplatyny, topotekanu, paklitakselu, fluorouracylu, ifosfamidu oraz mesny przyjęte w analizie.

**Tabela 36.**  
Średnia cena za mg substancji czynnej

Substancja czynna	Średnia cena za mg
Cisplatyna	0,52 zł
Paklitaksel	0,37 zł
Topotekan	60,91 zł
Mesna	0,03 zł
Ifosfamid	0,11 zł
fluorouracyl	0,01 zł

W celu wyznaczenia średniej dawki poszczególnych substancji czynnych (por. rozdz. 2.9), przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [23], iż średnia powierzchnia ciała (BSA) pacjentek z populacji docelowej wynosi 1,73 m<sup>2</sup>.

Na podstawie przyjętego dawkowania oraz kosztów substancji za 1 mg wyznaczono koszty cykli poszczególnych schematów CT (Tabela 37).

W analizie jako koszt CT przyjęto średni koszt poszczególnych schematów ważony częstością ich stosowania zgodną z wynikami badania ankietowego. Zastosowanie średnich kosztów jest równoznaczne z przyjęciem równomiernego zastępowania poszczególnych schematów CT przez terapię BEV. W scenariuszu nowym BEV będzie dodawany do obecnie stosowanej CT. Sposób wyboru schematów, z którymi BEV będzie kojarzony, powinien mieć marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy.

**Tabela 37.**  
**Koszt poszczególnych schematów CT**

Schemat	Częstość stosowania w populacji docelowej	Koszt cyklu
<b>cisplatyna + paklitaksel</b>	61,8%	156,88 zł
<b>topotekan + paklitaksel</b>	15,0%	348,95 zł
<b>cisplatyna + fluorouracyl</b>	5,2%	124,80 zł
<b>cisplatyna + topotekan</b>	8,0%	283,01 zł
<b>cisplatyna (monoterapia)</b>	5,3%	45,48 zł
<b>ifosfamid + mesna</b>	4,7%	1 284,61 zł
<b>Średnia</b>		<b>241,22 zł</b>

Zgodnie z zapisami proponowanego PL BEV będzie mógł być kojarzony wyłącznie ze schematami cisplatyna + paklitaksel oraz topotekan + paklitaksel. Średni koszt tych 2 schematów CT, ważony częstością ich stosowania, jest niższy niż średni koszt wszystkich schematów CT uwzględnionych w analizie. W kontekście powyższego, przyjęcie w analizie założenia o równomiernym zastępowaniu poszczególnych schematów CT przez terapię BEV (+ odpowiednie CT) ma charakter konserwatywny i jednocześnie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt jednego cyklu CT. W ramach analizy wrażliwości przetestowano maksymalny oraz minimalny koszt jednego cyklu CT (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
**Koszt cyklu CT**

Wariant	Koszt cyklu
<b>Średni</b>	241,22 zł
<b>Minimalny</b>	45,48 zł
<b>Maksymalny</b>	1 284,61 zł

## 2.11.2. Koszty podania leków

Ze względu na formę podania BEV i CT oraz zaawansowany charakter choroby w niniejszej analizie przyjęto, iż podanie leków będzie odbywać się w ramach hospitalizacji. Koszty hospitalizacji wyznaczono na podstawie:

- Zarządzenia nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [21] oraz
- Zarządzenia nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [22]

Przyjęto, że podanie samej CT odbywa się w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” (5.08.05.0000171), natomiast podanie schematów zawierających BEV będzie wykonywane w ramach „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” (5.08.07.0000001).

Koszty jednostkowe podania leków przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Jednostkowe koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	557,02	1 zł	557,02 zł
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1 zł	486,72 zł

Na podstawie rozkładu częstości stosowania poszczególnych schematów wśród pacjentek z zaawansowanym RSM (Tabela 30) oraz liczby podań leku na cykl (Tabela 31) oszacowano średni roczny koszt podania cyklu CT oraz BEV w skojarzeniu z CT. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniższej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Koszty podania leków w zależności od schematu

Schemat CT	Częstość stosowania w populacji docelowej	CT	BEV + CT
cisplatyna + paklitaksel	61,8%	557,02 zł	486,72 zł
topotekan + paklitaksel	15,0%	1 671,06 zł	1 460,16 zł
cisplatyna + fluorouracyl	5,2%	1 671,06 zł	1 460,16 zł
cisplatyna+ topotekan	8,0%	1 671,06 zł	1 460,16 zł
cisplatyna (monoterapia)	5,3%	557,02 zł	486,72 zł
ifosfamid+ mesna	4,7%	557,02 zł	486,72 zł

Schemat CT	Częstość stosowania w populacji docelowej	CT	BEV + CT
	<b>Średnia</b>	<b>871,19 zł</b>	<b>761,24 zł</b>

Zgodnie z zapisami proponowanego PL BEV będzie mógł być kojarzony wyłącznie ze schematami cisplatyna + paklitaksel oraz topotekan + paklitaksel. Średni koszt podania leków dla tych 2 schematów CT (stosowanych w ramach proponowanego PL w skojarzeniu z BEV), ważony częstością ich stosowania, jest niższy niż średni koszt dla wszystkich schematów CT uwzględnionych w analizie. W kontekście powyższego, przyjęcie w analizie założenia o równomiernym zastępowaniu poszczególnych schematów CT przez terapię BEV (+ odpowiednie CT) ma charakter konserwatywny i jednocześnie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

Koszty podania leków w wariancie średnim, minimalnym i maksymalnym analizy przedstawiono poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Koszty podania leków**

Wariant	CT	BEV + CT
<b>Średni</b>	871,19 zł	761,24 zł
<b>Minimalny</b>	557,02 zł	486,72 zł
<b>Maksymalny</b>	1 671,06 zł	1 460,16 zł

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie czasu trwania terapii zgodnego z badaniem GOG 240, wykorzystane krzywe dotyczące czasu trwania terapii w schemacie BEV+CT są różne dla BEV oraz CT. Wynika stąd, że część pacjentek w pewnym momencie może przerwać leczenie BEV, ale kontynuować CT, co w konsekwencji ma wpływ na sposób finansowania procedury podania leków – zamiast podania w ramach PL, podanie CT rozliczane jest wówczas w ramach świadczeń dla CT, co wiąże się z innym kosztem. Ze względu na formę dostępnych danych dla TTOT nie jest możliwe określenie dokładnego odsetka takich pacjentek, zostało to zatem uwzględnione w formie uproszczonej. Podobnie jak w modelu analizy ekonomicznej [23], koszty świadczeń dla PL zostały naliczone zgodnie z krzywą TTOT dla BEV, natomiast koszty świadczeń dla CT w danym cyklu zostały naliczone dla takiego odsetka pacjentek, o jaki krzywa dla CT przewyższa krzywą dla BEV. Biorąc pod uwagę wyższe sumaryczne roczne koszty podania przy rozliczaniu świadczeń dla CT w porównaniu z rozliczaniem w ramach PL, uwzględnienie zmiany sposobu finansowania u pacjentek przerywających leczenie BEV, ale kontynuujących CT, jest konserwatywne. Podejście takie jest również zgodne z zapisami proponowanego PL leczenia zaawansowanego RSM [36], w ramach którego wśród kryteriów wyłączenia z programu wymieniono wystąpienie objawów nadwrażliwości na BEV oraz działania niepożądane uniemożliwiające dalsze stosowanie.

### 2.11.3. Koszty monitorowania pacjentów

Sposób monitorowania pacjentów jest różny w zależności od stosowanego leczenia aktywnego lub jego braku. Sposób rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach monitorowania jest również inny, co przekłada się na różnice w kosztach.

Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz tygodniowe koszty monitorowania pacjentek, u których przerwano terapię BEV + CT i CT, przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej [23] (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych przyjęte w analizie ekonomicznej

Parametr	BEV + CT		CT	Pacjentki po zakończeniu leczenia BEV + CT i CT
	Pierwszy rok terapii	Kolejne lata		
<b>Tygodniowy koszt monitorowania</b>	70,20 zł	11,79 zł	41,46 zł	7,82 zł

Konstrukcja pliku obliczeniowego BIA uniemożliwia naliczenie różnych kosztów dla pierwszego i kolejnych lat terapii BEV. Z tego względu w obliczeniach przyjęto stały tygodniowy koszt podania BEV na podstawie kosztu przyjętego w analizie ekonomicznej w pierwszym roku terapii – 70,20 zł, co stanowi podejście konserwatywne. W analizie wrażliwości przetestowano przyjęcie kosztu podania na podstawie danych dla drugiego roku terapii z analizy ekonomicznej – 11,79 zł. (Tabela 43).

Pomimo, że część pacjentek leczonych BEV + CT w pewnym momencie może przerwać leczenie BEV, ale kontynuować CT, koszty monitorowania dla takich pacjentek w analizie są naliczane przez cały okres leczenia na poziomie kosztów monitorowania pacjentek w ramach PL, co jest podejściem konserwatywnym.

**Tabela 43.**  
Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek

Grupa pacjentek	Tygodniowy koszt monitorowania
<b>Pacjentki leczone CT</b>	41,46 zł
<b>Pacjentki leczone BEV + CT</b>	
Wariant podstawowy	70,20 zł
Analiza wrażliwości	11,79 zł
<b>Pacjentki po zakończeniu leczenia BEV + CT i CT</b>	7,82 zł

#### 2.11.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z analizą ekonomiczną [23] w niniejszej analizie uwzględniono tylko zdarzenia o potencjalnym związku z terapią BEV, dla których różnica w występowaniu pomiędzy schematami z BEV i bez BEV była istotna statystycznie:

- przetoka żołądkowo-jelitowa w stopniu 2-3 według NCI CTC,
- przetoka moczowo-płciowa w stopniu 2 według NCI CTC,
- nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 2$  według NCI CTC,
- neutropenia w stopniu  $\geq 4$  według NCI CTC oraz
- powikłania zatorowo-zakrzepowe w stopniu  $\geq 3$  według NCI CTC.

Średni tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [23]. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w zależności od zastosowanego schematu leczenia wyznaczono na podstawie kosztów jednostkowych związanych z ich leczeniem oraz częstości ich występowania w badaniu GOG 240. Przyjęte w analizie tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zestawiono poniżej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat	Tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent
BEV + CT	117,73 zł	118,89 zł
CT	58,94 zł	59,02 zł

#### 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: liczebność populacji docelowej,
  - wariant B: rozpowszechnienie BEV,
- parametry kosztowe:
  - wariant C: koszty CT,
  - wariant D: koszty podania leków,
  - wariant E: koszt monitorowania terapii BEV + CT,
- pozostałe parametry:
  - wariant F: efektywność terapii.



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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki wariantu podstawowego analizy. W scenariuszu aktualnym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania ze środków publicznych preparatu Avastin we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Avastin będzie refundowany w ramach PL od 1 stycznia 2021 roku.

#### 3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 654 osób w roku 2021, 647 osób w roku 2022 oraz 640 osób w roku 2023 (Tabela 45). Populację docelową stanowią pacjentki z RSM zaraz po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym, które spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacji do leczenia BEV (por. rozdz. 2.5).

**Tabela 45.**  
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2021	2022	2023
Liczebność populacji docelowej	654	647	640

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą CT. Średnia liczba leczonych pacjentek w danym roku analizy będzie wynosić 183 w roku 2021, 254 w roku 2022 oraz 254 w roku 2023. W scenariuszu nowym średnia liczba pacjentek leczonych BEV + CT wyniesie 52 pacjentki w roku 2021, 108 pacjentek w roku 2022 oraz 158 pacjentek w 2023 roku, a CT – odpowiednio 133, 155 oraz 114 (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Średnia liczba pacjentek leczonych w latach 2021–2023

	2021	2022	2023
<b>Scenariusz istniejący</b>			
BEV + CT	0	0	0
CT	183	254	254
<b>Razem</b>	<b>183</b>	<b>254</b>	<b>254</b>
<b>Scenariusz nowy</b>			
BEV + CT	52	108	158
CT	133	155	114
<b>Razem</b>	<b>185</b>	<b>263</b>	<b>271</b>

	2021	2022	2023
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
<b>BEV + CT</b>	52	108	158
<b>CT</b>	-49	-99	-140
<b>Razem</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>17</b>

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl CT, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 654 w roku 2021, 887 w roku 2022 i 883 w roku 2023 (pacjentki leczone wyłącznie CT). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji BEV w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą CT spadnie do 468 w roku 2021, 521 w roku 2022 oraz 365 w roku 2023, natomiast całkowita liczba pacjentek leczonych BEV + CT, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie 187, 358 i 528 odpowiednio w latach 2021, 2022 i 2023 (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
Całkowita liczba pacjentek leczonych w latach 2021–2023

	2021	2022	2023
<b>Scenariusz istniejący</b>			
<b>BEV + CT</b>	0	0	0
<b>CT</b>	654	887	883
<b>Razem</b>	<b>654</b>	<b>887</b>	<b>883</b>
<b>Scenariusz nowy</b>			
<b>BEV + CT</b>	187	358	528
<b>CT</b>	468	521	365
<b>Razem</b>	<b>654</b>	<b>879</b>	<b>893</b>
<b>Wyniki inkrementalne</b>			
<b>BEV + CT</b>	187	358	528
<b>CT</b>	-187	-366	-518
<b>Razem</b>	<b>0</b>	<b>-8</b>	<b>10</b>

### 3.2. Scenariusz istniejący

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie RSM, przy uwzględnieniu wydatków na CT, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą około 4,8 mln zł w roku 2021, około 6,6 mln zł w roku 2022 oraz około 7,5 mln zł w roku 2023 (Tabela 48). Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego (Tabela 49).

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem BEV w leczeniu RSM. Nie uwzględniano stosowania BEV w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Tabela 48.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2021	2022	2023
Bewacyzumab	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł
Chemioterapia	0,8 mln zł	1,1 mln zł	1,1 mln zł
Podanie leków	3,0 mln zł	4,0 mln zł	4,0 mln zł
Monitorowanie	0,4 mln zł	0,7 mln zł	0,8 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,6 mln zł	0,8 mln zł	1,6 mln zł
Razem	4,8 mln zł	6,6 mln zł	7,5 mln zł

Tabela 49.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2021	2022	2023
Bewacyzumab	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł
Chemioterapia	0,8 mln zł	1,1 mln zł	1,1 mln zł
Podanie leków	3,0 mln zł	4,0 mln zł	4,0 mln zł
Monitorowanie	0,4 mln zł	0,7 mln zł	0,8 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,6 mln zł	0,8 mln zł	1,6 mln zł
Razem	4,8 mln zł	6,6 mln zł	7,5 mln zł

### 3.3. Scenariusz nowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania BEV w leczeniu RSM ze środków publicznych oraz przy braku uwzględnienia zasad proponowanej umowy podziału ryzyka, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około 16,9 mln zł w roku 2021, około 31,6 mln zł w roku 2022 oraz około 44,5 mln zł w roku 2023 (Tabela 52). Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego (Tabela 53).

W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem BEV w leczeniu RSM wyniosą około 12,0 mln zł w roku 2021, około 24,4 mln zł w roku 2022 oraz około 35,7 mln zł w roku 2023 (Tabela 52). Analogiczne wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego (Tabela 53).

**Tabela 52.**  
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2021	2022	2023
<b>Bewacyzumab</b>	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
<b>Chemioterapia</b>	0,8 mln zł	1,2 mln zł	1,2 mln zł
<b>Podanie leków</b>	2,9 mln zł	3,9 mln zł	4,0 mln zł

Kategoria	2021	2022	2023
Monitorowanie	0,5 mln zł	0,9 mln zł	1,1 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,7 mln zł	1,2 mln zł	2,5 mln zł
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>16,9 mln zł</b>	<b>31,6 mln zł</b>	<b>44,5 mln zł</b>

Tabela 53.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2021	2022	2023
Bewacyzumab	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
Chemioterapia	0,8 mln zł	1,2 mln zł	1,2 mln zł
Podanie leków	2,9 mln zł	3,9 mln zł	4,0 mln zł
Monitorowanie	0,5 mln zł	0,9 mln zł	1,1 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,7 mln zł	1,2 mln zł	2,5 mln zł
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>16,9 mln zł</b>	<b>31,6 mln zł</b>	<b>44,5 mln zł</b>

### 3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu BEV+CT ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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


### 3.4.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii BEV+CT w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około 12,2 mln zł w roku 2021, około 25,0 mln zł w roku 2022 oraz około 37,0 mln zł w roku 2023 (Tabela 56). Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego (Tabela 57).

Tabela 56.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2021	2022	2023
Bewacyzumab	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
Chemioterapia	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł
Podanie leków	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	0,0 mln zł
Monitorowanie	0,1 mln zł	0,2 mln zł	0,3 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,2 mln zł	0,4 mln zł	0,9 mln zł
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>12,2 mln zł</b>	<b>25,0 mln zł</b>	<b>37,0 mln zł</b>

Tabela 57.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2021	2022	2023
Bewacyzumab	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
Chemioterapia	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł
Podanie leków	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	0,0 mln zł
Monitorowanie	0,1 mln zł	0,2 mln zł	0,3 mln zł
Zdarzenia niepożądane	0,2 mln zł	0,4 mln zł	1,0 mln zł
<b>Wydatki całkowite</b>	<b>12,2 mln zł</b>	<b>25,0 mln zł</b>	<b>37,0 mln zł</b>

### 3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 58.  
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie bewacyzumabem</b>			
Scenariusz istniejący	0	0	0
Scenariusz nowy	187	301	413
<b>Liczebność populacji docelowej</b>			
Scenariusz istniejący	654	647	640
Scenariusz nowy	654	647	640
<b>Średnia liczba pacjentek leczonych w kolejnych latach</b>			
Scenariusz istniejący	183	254	254
Scenariusz nowy	185	263	271
<b>Całkowita liczba pacjentek leczonych w kolejnych latach</b>			
Scenariusz istniejący	654	887	883
Scenariusz nowy	654	879	893

Tabela 59.  
Podsumowanie wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

<b>[Redacted]</b>			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



**Tabela 60.**  
**Podsumowanie wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS**

Kategoria	2021	2022	2023
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>			
Scenariusz istniejący	4,8 mln zł	6,6 mln zł	7,5 mln zł
Scenariusz nowy	16,9 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł
Wydatki inkrementalne	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł
<b>Wydatki płatnika publicznego i pacjentów</b>			
Scenariusz istniejący	4,8 mln zł	6,6 mln zł	7,5 mln zł
Scenariusz nowy	16,9 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł
Wydatki inkrementalne	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł

## 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii BEV wymagać będzie zdefiniowania odrębnego PL. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

BEV podawany jest pacjentom w formie wlewu dożylnego. BEV będzie skojarzony z obecnie stosowanymi schematami CT, które są podawane w ten sposób. Ponadto, aktualnie lek ten jest stosowany w leczeniu raka jajnika oraz raka jelita grubego. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych BEV na zaawansowanego RSM. Podawanie BEV nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

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

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu BEV w ramach PL dla zaawansowanego RSM zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Dodatkowo należy wskazać, że biorąc pod uwagę pozytywne opinie AOTMiT dotyczące finansowania leku Avastin w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, w ocenianej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie BEV dodanego do CT w zdefiniowanej populacji pacjentek.

**Tabela 61.**  
**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu BEV ze środków publicznych**

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
<b>Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?</b>	Nie zidentyfikowano
<b>Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej</b>	Nie zidentyfikowano
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Aktualnie na rynku istnieją alternatywne sposoby postępowania u pacjentów z populacji docelowej analizy jednak mają one charakter paliatywny, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite pacjentek.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

## 5. Podsumowanie i wnioski

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

### Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku. W analizie założono, że BEV będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL) w populacji docelowej oraz dodawany do obecnie stosowanych schematów CT.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Rozważano dwa warianty wyboru danych do oszacowania wielkości populacji docelowej: liczba zgonów RSM z KRN (wariant podstawowy), liczba nowych zachorowań na RSM z KRN (analiza wrażliwości). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym skorzystano z danych epidemiologicznych. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do PL określono zgodnie z opinią ekspertów, na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego RSM wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO w stopniu 0-1.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Średni koszt CT oraz średnie koszty podania leków określono na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów CT zgodnej z opinią ekspertów. Koszty tygodniowe monitorowania pacjentek oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczone zostały na podstawie analizy ekonomicznej.

W scenariuszu istniejącym założono, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej leczone są wyłącznie CT.

W scenariuszu nowym założono, że część pacjentek będzie leczona BEV w skojarzeniu z CT. Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych na temat stosowania BEV w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia w analizie dostępnych danych.

Zgodnie z przyjętymi założeniami w zakresie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej w analizie uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego pacjentek, zgodnie z metodyką przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Na podstawie uzyskanych liczb pacjentek leczonych w poszczególnych tygodniach horyzontu analizy wyznaczono średnią liczbę pacjentek leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo wyznaczono całkowitą liczbę pacjentek leczonych w danym roku analizy, którą stanowią wszystkie pacjentki populacji docelowej (pacjentki rozpoczynające leczenie) w danym roku oraz pacjentki, które kontynuują terapię rozpoczętą w latach poprzedzających.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

## **Wyniki**

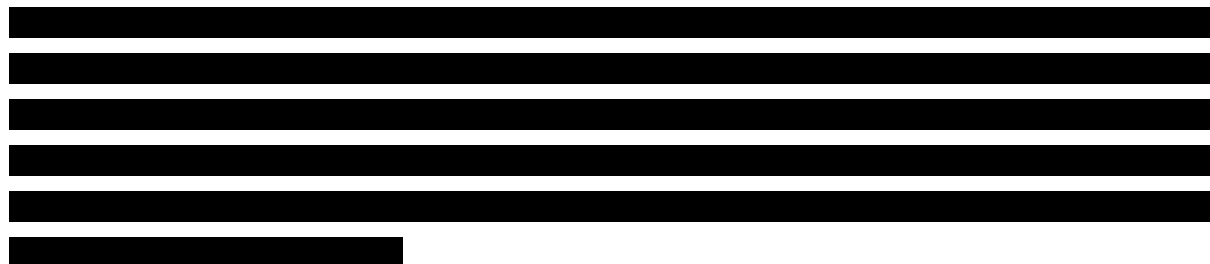
### ***Populacja docelowa***

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 654 osób w roku 2021, 647 osób w roku 2022 oraz 640 osób w roku 2023. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki leczone będą wyłącznie CT, średnia liczba leczonych pacjentek w danym roku analizy będzie wynosić 183 w roku 2021, 254 w roku 2022 oraz 254 w roku 2023. W scenariuszu nowym średnia liczba leczonych pacjentek w danym roku analizy będzie wynosić 185 w roku 2021, 263 w roku 2022 oraz 271 w roku 2023. Średnia liczba pacjentek leczonych BEV + CT wyniesie 52 pacjentki w roku 2021, 108 pacjentek w roku 2022 oraz 158 pacjentek w 2023 roku, a CT – odpowiednio 133, 155 oraz 114.

Całkowita liczba pacjentek leczonych, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jeden cykl CT, w scenariuszu istniejącym wynosić będzie 654 w roku 2021, 887 w roku 2022 i 883 w roku 2023 (pacjentki leczone wyłącznie CT). W przypadku pozytywnej decyzji o refundacji BEV w leczeniu RSM, liczba pacjentek leczonych samą CT spadnie do 468 w roku 2021, 521 w roku 2022 oraz 365 w roku 2023, natomiast całkowita liczba pacjentek leczonych BEV + CT, które w danym roku analizy przyjęły co najmniej jedną dawkę leku, wyniesie 187, 358 i 528 odpowiednio w latach 2021, 2022 i 2023.

### **Wydatki inkrementalne**



Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii BEV+CT w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około 12,2 mln zł w roku 2021, około 25,0 mln zł w roku 2022 oraz około 37,0 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego.

### **Scenariusz istniejący**

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie RSM, przy uwzględnieniu wydatków na CT, podanie leków, monitorowanie pacjentek oraz leczenia zdarzeń niepożądanych, wyniosą około 4,8 mln zł w roku 2021, około 6,6 mln zł w roku 2022 oraz około 7,5 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

### **Scenariusz nowy**



W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania BEV+CT w leczeniu RSM ze środków publicznych oraz przy braku uwzględnienia zasad proponowanej umowy podziału ryzyka, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą około 16,9 mln zł w roku 2021, około 31,6 mln zł w roku 2022 oraz około 44,5 mln zł w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego. W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem BEV w leczeniu RSM wyniosą około 12,0 mln zł w roku 2021, około 24,4 mln zł w roku 2022 oraz około 35,7 mln zł w roku 2023. Analogiczne wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wydatkami płatnika publicznego.

### **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania BEV dodanego do CT w leczeniu zaawansowanego RSM ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej, co wynika przede wszystkim ze wzrostu kosztów leczenia spowodowanego dodawaniem BEV do obecnie stosowanych schematów CT. Jednocześnie obserwowany wzrost wydatków w populacji docelowej jest także rezultatem wydłużenia czasu trwania leczenia oraz przeżycia całkowitego u pacjentek stosujących BEV + CT w porównaniu do samej CT, co wynika z uwzględnionych w analizie danych dotyczących efektywności stosowanych terapii - dodanie BEV do CT wydłuża przeżycie całkowite o 3,7 miesiąca oraz przeżycie bez progresji choroby o 2,3 miesiąca.

## 6. Ograniczenia

- Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości RSM w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie liczby zgonów z powodu RSM z Krajowego Rejestru Nowotworów. Zgodnie z danymi podanymi w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, oszacowana liczebność populacji docelowej może być zawyżona. Założenia w omawianym zakresie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych polskich prezentujących odsetek pacjentek z RSM z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek z rakiem nawrotowym ze względu na stadia RSM w populacji polskiej. Z tego względu skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006, w którym pacjentki z Polski stanowiły tylko niewielki odsetek.
- Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dla BEV stosowanego w ramach PL dla raka jajnika. Założenia w omawianym zakresie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie przyjęto średni koszt wszystkich schematów CT stosowanych w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego RSM, natomiast efektywność CT w analizie jako średnią dla schematów zawierających CIS+PAX oraz TOP+PAX z badania GOG 240. Ze względu na to, że zgodnie z opinią ekspertów uwzględnione schematy są najczęściej stosowane w rozważanym wskazaniu w Polsce (77%) założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.
- W celu uproszczenia obliczeń w analizie nie uwzględniono kolejnych linii leczenia po przerwaniu terapii BEV + CT i CT. Zgodnie z wynikami badania GOG-240 leczenie takie stosowano jedynie u części chorych, która była większa w ramieniu komparatora (23% w ramieniu BEV + CT i 31% w ramieniu CT).



## 7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab, BEV) dodanego do chemioterapii standardowej (CT) w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym lub nawrotowym rakiem szyjki macicy (RSM) niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Rozważano dwa warianty wyboru danych początkowych: liczba zgonów RSM z KRN (wariant podstawowy) oraz liczba nowych zachorowań na RSM z KRN (wariant minimalny).

Na podstawie danych KRN można stwierdzić, iż liczba zgonów i zachorowań na RSM w latach 1999-2023 stabilizuje się. Dodatkowo słuszne wydaje się założenie, że zgon pacjentek następuje w zaawansowanym stadium choroby. Z uwagi na to oraz ze względu na stabilizację liczby zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN, następuje zatem swoista wymiana – na miejsce zmarłych pacjentek z zaawansowanym RSM pojawia się taka sama liczba pacjentek z RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z nowo rozpoznany rakiem przerzutowym. Przyjęcie liczebności pacjentek z zaawansowanym RSM równej liczbie zgonów z powodu RSM wydaje się zatem zasadne.

Porównując liczebność populacji docelowej oszacowaną na podstawie powyższych założeń z oszacowaniami ekspertów z Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, można wnioskować, że określona populacja w niniejszej analizie wydaje się przeszacowana. W konsekwencji wydatki związane z refundacją BEV w rzeczywistości prawdopodobnie będą niższe niż wyznaczone w ramach niniejszej analizy.

Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej w scenariuszu nowym określono na podstawie dostępnych danych dla raka jajnika. W ramach proponowanego PL dla RSM leczenie ma obejmować pacjentki w stanie zaawansowanym. Podobne kryterium występuje w obecnie obowiązującym programie leczenia raka jajnika. Dodatkowo inne kryteria kwalifikacji do obydwu programów są zbliżone (wymagany stan sprawności ogólnej w stopniu 0-1, wymagania dotyczące wyników badania morfologii krwi z rozmazem, wskaźników koagulacyjnych oraz wskaźników czynności nerek i wątroby, a także nieobecności przeciwwskazań do zastosowania BEV). Należy zauważyć, iż

oszacowania dotyczą tego samego leku wprowadzonego do zbliżonej jednostki chorobowej przy analogicznym systemie finansowania i kryteriach programowych. Można więc oczekiwać, iż rozpowszechnienie BEV w ocenianym wskazaniu po wydaniu pozytywnej decyzji o jego finansowaniu będzie podobne do jego rozpowszechnienia wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika.

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że BEV będzie finansowany ze środków publicznych w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy”, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet widoczna jest stabilizacja liczby pacjentek leczonych w latach 2021–2023, przyjęty horyzont czasowy jest zatem wystarczający.

W analizie jako koszt CT przyjęto średni koszt poszczególnych schematów ważony częstością ich stosowania zgodnie z wynikami badania ankietowego. Zgodnie z zapisami proponowanego PL BEV będzie mógł być kojarzony wyłącznie ze schematami cisplatyna + paklitaksel oraz topotekan + paklitaksel. Średni koszt tych 2 schematów CT, ważony częstością ich stosowania, jest niższy niż średni koszt wszystkich schematów CT uwzględnionych w analizie. W scenariuszu nowym w kontekście powyższego, przyjęcie w analizie założenia o równomiernym zastępowaniu poszczególnych schematów CT przez terapię BEV (+ odpowiednie CT) ma charakter konserwatywny i jednocześnie pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy. Podobnie podejście zastosowano w przypadku kosztów podania CT. Sposób wyboru schematów, z którymi BEV będzie kojarzony, jak potwierdziły wyniki analizy wrażliwości, ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy.

Do maja 2014 r. bewacyzumab u pacjentek z RSM był finansowany z budżetu państwa w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenie chemioterapii niestandardowej”. Aktualnie lek ten nie jest refundowany w RSM z wyjątkiem pojedynczych przypadków finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych, które jest procedurą trudną w przeprowadzeniu i niegwarantującą sukcesu. Bewacyzumab jest natomiast finansowany w ramach programów lekowych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48) oraz zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20) [2]. Ze względu na niepodważalną skuteczność bewacyzumabu w populacji pacjentek z przetrwałym, przerzutowym lub nawrotowym RSM, popartą wysokiej jakości badaniem randomizowanym, przywrócenie finansowania terapii z użyciem bewacyzumabu u pacjentek z zaawansowanym RSM wydaje się w pełni uzasadnione. Fakt ten znalazł potwierdzenie w pozytywnych opiniach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniach:

- rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) [43];

- rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) (rak płaskonabłonkowy szyjki macicy w IV stadium z rozsiewem do węzłów chłonnych) [44];
- rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) [45],

które są objęte populacją pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem w ramach proponowanego programu lekowego.

Polska posiada jeden z najniższych odsetków 5-letnich przeżyć względnych wśród pacjentek z RSM (ok. 54%) w stosunku do krajów europejskich (ok. 67%) [14]. Wprowadzenie finansowania BEV w ramach PL rozszerza spektrum dostępnych opcji terapeutycznych pacjentkom z zaawansowanym RSM oraz oferuje terapię o wyższej skuteczności w porównaniu z obecnie stosowanymi interwencjami.

## 8. Bibliografia

1. ██████████ (2020) Analiza problemu decyzyjnego. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2020.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
3. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (18.2.2020).
4. (2019) Opinia nr 108/2019 z dnia 13 grudnia 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/273/REK/Rdtl\\_108\\_2019\\_Avastin\\_czarna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/273/REK/Rdtl_108_2019_Avastin_czarna.pdf).
5. (2019) Opinia nr 78/2019 z dnia 20 września 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rozsiały płatynooporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/185/REK/Rdtl\\_78\\_2019\\_Avastin.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/185/REK/Rdtl_78_2019_Avastin.pdf).
6. (2019) Opinia nr 105/2019 z dnia 27 listopada 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab), we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/266/REK/Rdtl\\_105\\_2019\\_Avastin.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/266/REK/Rdtl_105_2019_Avastin.pdf).
7. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).
8. Krajowy Rejestr Nowotworów - Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (18.2.2020).
9. Rekomendacja nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum). Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/150/REK/RP\\_116\\_2013\\_Iressa.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/150/REK/RP_116_2013_Iressa.pdf).
10. Rzyman W. Rak płuca. Forum Medycyny Rodzinnej 2008. Dostęp: <https://zbadajpluca.gumed.edu.pl/WitoldRzyman.pdf>.
11. Krzakowski M, Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia - Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego 2019. Dostęp: [http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia\\_PTOK\\_tom1\\_03\\_Nowotwory\\_pluca\\_i\\_oplucnej\\_20190517.pdf](http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf).
12. Wysocki P, Krzemieniecki K, Dorosik K. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - aktualizacja. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010 6(4):.
13. Wysocki P, Żołnierek J, Krzemieniecki K. Rak nerkowo komórkowy - aktualne możliwości drugiej linii leczenia ze szczególnym uwzględnieniem roli ewerolimusu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2011 7(3):113–118.
14. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiece układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostęp: [http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia\\_PTOK\\_tom1\\_06\\_Nowotwory\\_kobiecego\\_ukladu\\_plciowego\\_20130301.pdf](http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf).
15. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. (2006) Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1:S43-103.
16. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. (2005) Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecologic Oncology* 98(1):54–58.
17. Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Giannakoulis N, Sarris K, Vassilakopoulos G, Akrivos T, Voulgaris Z, Vlahos G, Diakomanolis E, Michalas S. (1997) A phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 79(12):2391–2395.
18. Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, De-la-Cruz J, Ballestín C, Lora D, García-Martín R, Sotoca A, Pérez-Ruiz E, Lanzós E. (2011) Impact of epidermal growth factor receptor expression on disease-free survival and rate of

- pelvic relapse in patients with advanced cancer of the cervix treated with chemoradiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 34(4):395–400.
19. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, Pectasides E, Xiros N, Sykiotis C, Koumariou A, Psyrii A, Panayiotides J, Economopoulos T. (2009) Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19(4):777–781.
  20. Serkies K, Jassem J, Dziadziuszko R. (2006) Chemotherapy with mitomycin c, ifosfamide, and cisplatin for recurrent or persistent cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 16(3):1152–1156.
  21. Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162020dgl,7120.html> (5.3.2020).
  22. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-242020dgl,7135.html> (5.3.2020).
  23. ██████████ (2020) Analiza ekonomiczna. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przerzwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2020.
  24. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. (2014) Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 370(8):734–743.
  25. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 27(28):4649–4655.
  26. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. (1997) Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 15(1):165–171.
  27. Hsiao S-M, Chen C-A, Hsu C, Lin H-H, Hsieh C-Y, Wei L-H. (2008) Weekly cisplatin, infusional high-dose 5-fluorouracil and leucovorin for advanced, recurrent and metastatic cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 28(3B):1887–1891.
  28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
  29. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - 2016. Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
  30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3).
  31. PubMed home. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
  32. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (18.2.2020).
  33. Nowak-Markwitz E, Basta A, Kotarki J, Markowska J, Oszukowski P, Sajdak S, Sawicki W, Spaczyński M. (2015) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przerzwałego raka szyjki macicy. *Ginekol. Pol.* 86:712–714.
  34. Lista leków refundowanych - obwieszczenia Ministra Zdrowia | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (7.12.2015).
  35. Nowoczesne leczenie raka jajnika od marca dostępne dla jeszcze większej liczby kobiet. Dostęp: <http://www.termedia.pl/mz/Nowoczesne-leczenie-raka-jajnika-od-marca-dostepne-dla-jeszcze-wiekszej-liczby-kobiet,12562.html> (18.2.2020).
  36. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C 53)”.
  37. Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznanie, leczenie. Polskie Towarzystwo Onkologiczne Dostęp: [https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjK1Nzg3MnJAhXHaxQKHXXQDD4QFggpMAI&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F11000%2F124040%2Ffile%2FZielona%2520Ksiega.pdf&usq=AFQjCNHwPsRH\\_CUr8gftyB3DKwku6Ac5Yw&sig2=r6Ys3IUPTqb2-oncH5t2cg&bvm=bv.108538919,d.d24&cad=rja](https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjK1Nzg3MnJAhXHaxQKHXXQDD4QFggpMAI&url=https%3A%2F%2Fpto.med.pl%2Fcontent%2Fdownload%2F11000%2F124040%2Ffile%2FZielona%2520Ksiega.pdf&usq=AFQjCNHwPsRH_CUr8gftyB3DKwku6Ac5Yw&sig2=r6Ys3IUPTqb2-oncH5t2cg&bvm=bv.108538919,d.d24&cad=rja).
  38. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>.
  39. (2014) Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/339/AWA/339\\_AWA\\_OT\\_4351\\_20\\_2013\\_Avastin\\_rak\\_jajnika\\_2014.01.02.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/339/AWA/339_AWA_OT_4351_20_2013_Avastin_rak_jajnika_2014.01.02.pdf).



40. Uromitexan - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=6943-c>.
41. Stożek-Tutro A, Monica M. (2020) Analiza kliniczna. Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przerzwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. HTA Consulting 2020.
42. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html>.
43. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsziany platynoporny neuroendokryny rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6241-185-2019-zlc> (28.2.2020).
44. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rak szyjki macicy w IV stadium (ICD-10: C53.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6414-266-2019-zlc> (28.2.2020).
45. Avastin, bevacizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 25 mg/ml, we wskazaniu: rozsziany gruczolowy rak szyjki macicy (ICD-10: C53) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6428-273-2019-zlc> (28.2.2020).
46. Lutz JM, Francisci S, Mugno E, Usel M, Pompe-Kirn V, Coebergh J-W, Bieslka-Lasota M, EUROPREVAL Working Group. (2003) Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann. Oncol.* 14(2):313–322.
47. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T, Gatta G, Berrino F, Capocaccia R, EUROPREVAL Working Group. (2002) Cancer prevalence in European registry areas. *Ann. Oncol.* 13(6):840–865.
48. Boroń R. Ocena programu badań cytologicznych przeprowadzonych na terenie powiatu Pisz wraz z jej skutkami. *Suwal. Tow. Ginek. Biul* 2002 11(42):51–58.
49. Chosia M, Bedner E, Domagała W. Zależność efektywności skryningu cytologicznego raka szyjki macicy od badania kobiet w odpowiedniej grupie wiekowej i od jakości rozmazu. *Ginekol. Prakt.* 2002 10(2):40–42.
50. Chosia M, Domagała W. West-Pomeranian program of cervical cancer prevention. Results of phase one study. *Nowotwory* 2003 53(4):409–413.
51. Dostatnia A, Bosacki R, Ratyńska M. Wpływ przesiewowych badań profilaktycznych na wykrywanie raka szyjki macicy na przykładzie gminy Chocz. *Folia Med. Lodz.* 3002 30(2):169–175.
52. Gottwald L, Giernat L, Lech W, Wójcik-Krowiranda K, Akoel KM, Kowalczyk-Amico K, Estemberg D, Grzesiak M, Sosnowski D, Guzowski G, Baś E, Tyliński W, Bienkiewicz A. (2002) [The results of screening program for cervical cancer in Lodz]. *Ginekol. Pol.* 73(11):934–938.
53. Kazanowska W, Filipowska D, Goszyczyński J. (1973) [The fate of women with diagnosed cancer of the genital tract during mass examinations in the Białystok province in 1966-1968 (author's transl)]. *Probl Med Wieku Rozwoj* 3:267–273.
54. Kłyszajko C, Ilnicki W, Kłyszajko D, Koźma J, Porada J, Szymczak G. (1998) [Detection of neoplasms of female reproductive organs in Pałuk region in the years 1979-1997 before and after expanded prophylactic investigation]. *Ginekol. Pol.* 69(5):353–357.
55. Malarewicz A, Rosiak J. Badania profilaktyczne raka szyjki macicy u kobiet. *Ginekol. Pol.* 1994 65(supl. 1):112–116.
56. Mierzwa T. Ocena wyników profilaktycznych badań przesiewowych raka szyjki macicy w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2001-2004. *Przegl. Ginekol.-Położn.* 2005 5(3):137–140.
57. Rekosz M. Wyniki badań przesiewowych C.O. w Warszawie - realizacja programu skryningowego. *V Konferencja Polskiej Szkoły Ginekologii Onkologicznej*; 20.09 1997; Miszewo Murowane k/Płocka. 24–25.
58. (2014) Raport nr AOTM-RK-431-19/2014. Bewacyzumab, w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9. Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTMiT 2014 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/083/RPT/RK\\_431\\_19\\_bewacyzumab\\_C53.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/083/RPT/RK_431_19_bewacyzumab_C53.pdf).
59. Didkowska J, Wojciechowska U. Liczba chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku- chorobowość 5-letnia. *NOWOTWORY* 2011 61(4):332–335.
60. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. (2014) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rok2012.pdf>.
61. Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018). Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/home> (16.3.2020).
62. GUS. Główny Urząd statystyczny. Dostęp: <http://stat.gov.pl/>.
63. CI5 Cancer Incidence in Five Continents. Dostęp: [http://ci5.iarc.fr/CI5-X/PDF/BYSITE/S\\_C53.pdf](http://ci5.iarc.fr/CI5-X/PDF/BYSITE/S_C53.pdf).
64. WHO Cancer Mortality Database. Dostęp: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>.
65. EUROCARE. Survival of cancer patients in Europe. Dostęp: <http://www.eurocare.it/Home/tabid/36/Default.aspx>.

66. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen W-Q, Ogunbiyi OJ, i in. (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 385(9972):977–1010.
67. Bielska-Lasota M, Krynicki R, Rabczenko D, Czerw-Głab K, Starzewski J, Wronkowski Z, Zieliński J, Chil A, Hudała-Klecha J, Swiercz A. (2004) [Survival of cervical cancer patients in selected regions of Poland in 1990-1996, in relation to some prognostic factors]. *Przegl Epidemiol* 58(3):523–536.
68. Bielska-Lasota M. (2005) [Significance of medical data availability for the assessment of prognostic factors in cancer patients. Analysis based on a study of cervical cancer population]. *Przegl Epidemiol* 59(1):87–96.
69. Bielska-Lasota M, Inghelmann R, Poll-Franse L van de, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. (2007) Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecol. Oncol.* 105(3):609–619.
70. Dryl J. (2002) [Results of cervical cancer treatment at the Lower Silesian Oncology Center between 1987 and 1989]. *Ginekol. Pol.* 73(12):1184–1191.
71. Gadomska H. (1976) [5-year survival rate in patients with uterine cervix cancer registered in the years 1963-1965 in Warsaw City]. *Ginekol. Pol.* 47(9):1023–1030.
72. Gliniewicz A, Zielińska A, Kwiatkowska K, Dudek-Godeau D, Bielska-Lasota M. (2018) Survival in women diagnosed with breast and cervical cancer in Poland – compared to European countries, based on CONCORD - 3 Programme. *Przegl Epidemiol* 72(4):499–508.
73. Gózdź S, Krzyzak M, Maślach D, Kolpak M, Wróbel M, Bielska-Lasota M. (2013) Premature mortality due to cancer in Swietokrzyskie Province (Poland) in 1999-2010. *Przegl Epidemiol* 67(3):477–482, 575–579.
74. Jońska-Gmyrek J, Gmyrek L, Lindner B, Krynicki R, Staniaszek J, Bidziński M, Zólcziak-Siwińska A, Bujko K. (2010) [Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients]. *Ginekol. Pol.* 81(9):668–673.
75. Pawlega J, Urbańska A. (1983) [5-year survival of patients with the most common neoplasms among the rural population of the Nowy Sącz region 1972-1974]. *Prz. Lek.* 40(5):443–447.
76. Pawlega J, Urbańska A. (1984) [Comparison of 5-year survival of patients with malignant neoplasms from the urban and rural areas 1972-1974]. *Nowotwory* 34(2):189–194.
77. Pawlega J. (1986) [Risk of cervical cancer among the female population of Cracow and the possibility of its reduction]. *Ginekol. Pol.* 57(8):554–560.
78. Pawlega J, Urbańska A, Moskal K. (1990) [Comparison of 5-year survival rates of patients with the most common malignant neoplasms living in urban and rural areas in the years 1982-1983]. *Nowotwory* 40(2):73–87.
79. Zielecka-Dębska D, Błaszczuk J, Błaszczuk D, Szelachowska J, Lichoń K, Maciejczyk A, Matkowski R. (2019) The effect of the population-based cervical cancer screening program on 5-year survival in cervical cancer patients in Lower Silesia. *Adv Clin Exp Med* 28(10):1377–1383.
80. Nowotwory szyjki macicy (C53) | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-szyjki-macicy-kobiet/> (16.3.2020).
81. Basta T, Knapp P, Blecharz P, Bodnar L, Gawron I, Babczyk D, Piróg M, Kluz T, Markowska A, Horbaczewska A, Jach R. (2019) Current management of cervical cancer in Poland-Analysis of the questionnaire trial for the years 2002-2014 in relation to ASCO 2016 recommendations. *PLoS ONE* 14(1):e0209901.
82. Gadomska H, Wronkowski Z. (1973) [Epidemiology of uterine cervix carcinoma in Warsaw and rural areas of the Warsaw Province between 1963 and 1970]. *Nowotwory* 23(1):203–209.
83. Gadomska H. (1982) [Analysis of registered malignant cervical neoplasms in the city of Warsaw and selected rural areas during 1963-1977]. *Nowotwory* 32(3):121–131.
84. Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J, Milczek T. (2002) [The evaluation how FIGO stage in cervical cancer depends on frequency of gynaecological control]. *Ginekol. Pol.* 73(10):823–828.
85. Piławski Z, Sieja K, Zółtowski S, Dolatowski R. (1986) [Epidemiological analysis of cancer of the cervix uteri (data from the Szczecin district 1981-1983)]. *Ginekol. Pol.* 57(4):289–293.
86. Suchocki S, Bojarski M, Sleboda H. (2002) [Occurrence of the cervix, corpus and ovarian carcinoma in the years 1984-2001 in women hospitalized in the Gynecological-Obstetric Hospital in Walbrzych]. *Ginekol. Pol.* 73(11):1138–1141.
87. Tarłowska L, Rustowski J, Nozdryn-Plotnicki B. (1965) [Invasive uterine cervix cancer in the material of the Warsaw Institute of Oncology in 1950-1957]. *Ginekol. Pol.* 36(3):309–314.
88. Terlikowski S, Lenczewski A, Mirończuk J, Lotocki W. (1996) [Clinical analysis of women with cervical carcinoma treated in the years 1989-1994]. *Ginekol. Pol.* 67(3):144–147.
89. Wawrzekiewicz M, Cisło M, Kornafel J, Gryboś M, Blok K. (1986) [Epidemiological analysis of clinical patients treated for cervical cancer in the years 1971-1980]. *Ginekol. Pol.* 57(5):379–382.
90. Wiraszka R. Rak szyjki macicy w materiale Wojewódzkiej Przychodni Onkologicznej w Radomiu w latach 1979-1993. *Radom. Roczn. Lek.* 1996 1:67–68.

91. Wróblewska-Adamek I, Wszyńska M, Kabała-Dzik A, Mleczko W, Picheta A. (2007) [The analysis of the incidence of cervical carcinomas based on the material from Histopathological Laboratory located in Zawiercie District Hospital]. *Ginekol. Pol.* 78(4):303–306.



## 9. Spis elementów

### 9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2019 roku .....	13
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku .....	13
Tabela 3.	Liczba osób leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” oraz „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” według Uchwał Rady NFZ .....	14
Tabela 4.	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	14
Tabela 5.	Liczba pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy, u których BEV może być stosowany .....	15
Tabela 6.	Liczba pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których BEV może być stosowany .....	16
Tabela 7.	Liczba pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których BEV może być stosowany .....	16
Tabela 8.	Liczba pacjentów z rakiem nerki, u których BEV może być stosowany .....	16
Tabela 9.	Liczba pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, u których BEV może być stosowany .....	16
Tabela 10.	Liczba pacjentów z rakiem szyjki macicy, u których BEV może być stosowany .....	17
Tabela 11.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	17
Tabela 12.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	18
Tabela 13.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	20
Tabela 14.	Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM – dane na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN .....	24
Tabela 15.	Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM – dane na podstawie liczby zgonów z KRN .....	25
Tabela 16.	Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV ze stanem ogólnym WHO 0-1 .....	26
Tabela 17.	Liczebność populacji docelowej w latach 2021-2023 .....	26
Tabela 18.	Oszacowana liczba pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2016-2018 .....	29
Tabela 19.	Oszacowana liczba pacjentek leczonych BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2014-2018 .....	29
Tabela 20.	Liczba zachorowań na RSM (C53) i raka jajnika (C56), nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) oraz nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) .....	30
Tabela 21.	Stosunek liczby zachorowań na RSM do liczby zachorowań w rozpoznaniach ICD-10 C56, C57, C48 w kolejnych latach refundacji BEV .....	31
Tabela 22.	Liczba nowych pacjentek z RSM leczonych BEV w ramach PL w kolejnych latach refundacji .....	31
Tabela 23.	Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM – podejście I .....	31
Tabela 24.	Rozpowszechnienie BEV w ramach PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” w latach 2014-2018 .....	32
Tabela 25.	Rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej RSM – podejście II .....	32
Tabela 26.	Oszacowanie rozpowszechnienia bewacyzumabu w populacji docelowej w wariancie podstawowym .....	32
Tabela 27.	Oszacowanie rozpowszechnienia CT w populacji docelowej w wariancie podstawowym, w scenariuszu nowym .....	33
Tabela 28.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT wśród pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I–IVA .....	34
Tabela 29.	Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT wśród pacjentek w stadium IV B .....	34

Tabela 30.	Średni rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów CT.....	34
Tabela 31.	Dawkowanie i sposób podania dla poszczególnych schematów CT.....	35
Tabela 32.	Rozkład częstości schematów chemioterapii CIS+PAX i TOP+PAX.....	36
Tabela 33.	Koszty leków zawierających BEV bez RSS.....	42
	.....	42
Tabela 35.	Koszt cyklu terapii BEV.....	42
Tabela 36.	Średnia cena za mg substancji czynnej.....	43
Tabela 37.	Koszt poszczególnych schematów CT.....	44
Tabela 38.	Koszt cyklu CT.....	44
Tabela 39.	Jednostkowe koszty podania leków.....	45
Tabela 40.	Koszty podania leków w zależności od schematu.....	45
Tabela 41.	Koszty podania leków.....	46
Tabela 42.	Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek leczonych oraz nieleczonych przyjęte w analizie ekonomicznej.....	47
Tabela 43.	Tygodniowe koszty monitorowania pacjentek.....	47
Tabela 44.	Tygodniowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	48
Tabela 45.	Liczebność populacji docelowej.....	50
Tabela 46.	Średnia liczba pacjentek leczonych w latach 2021–2023.....	50
Tabela 47.	Całkowita liczba pacjentek leczonych w latach 2021–2023.....	51
Tabela 48.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	52
Tabela 49.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący.....	52
	.....	53
	.....	53
Tabela 52.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 53.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	54
	.....	54
	.....	55
Tabela 56.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	55
Tabela 57.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	55
Tabela 58.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa.....	56
Tabela 59.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	56
Tabela 60.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	57
Tabela 61.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu BEV ze środków publicznych.....	59
Tabela 62.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	77
Tabela 63.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	79
	.....	80
	.....	80
Tabela 66.	Wydatki płatnika publicznego – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.....	81
Tabela 67.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed.....	84
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska.....	84
Tabela 70.	Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003.....	85
Tabela 71.	Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002.....	85
Tabela 72.	Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań skryningowych.....	86
Tabela 73.	Liczba chorych na RSM z raportu AOTM.....	86

Tabela 74.	Chorobowości z badań Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN.....	87
Tabela 75.	Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań .....	87
Tabela 76.	Zapadalność na RSM w latach 1999-2017 na podstawie danych z KRN .....	89
Tabela 77.	Dane dotyczące zachorowań na RSM w Polsce na podstawie projektu GLOBOCAN .....	90
Tabela 78.	Dane dotyczące zachorowań na RSM w różnych rejonach Polski na podstawie rejestru CI5plus .....	90
Tabela 79.	Dane na temat śmiertelności pacjentek z RSM w Polsce w latach 1999–2017 według KRN .....	91
Tabela 80.	Zgony w powodu RSM w latach 1959-2013 w Polsce na podstawie danych <i>WHO Mortality Database</i> .....	91
Tabela 81.	Dane dotyczące zgonów z powodu RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN.....	93
Tabela 82.	5-letnie przeżycia względne raportowane w bazie EUROCARE .....	94
Tabela 83.	Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach .....	94
Tabela 84.	Rozkład stadiów wg skali FIGO na podstawie odnalezionych publikacji .....	96
Tabela 85.	Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007 .....	97
Tabela 86.	Rozkład stadiów z badania Quinn 2006 .....	98
Tabela 87.	Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy według metodyki z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 .....	99
Tabela 88.	Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z raportu AOTM-RK-431-19/2014.....	100
Tabela 89.	Liczba nowych zachorowań na RSM według danych KRN .....	100
Tabela 90.	Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z o liczbie nowych zachorowań z KRN .....	101
Tabela 91.	Odsetek pacjentek z RSM w poszczególnych stadiach.....	102
Tabela 92.	Odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w poszczególnych stadiach.....	102
Tabela 93.	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym na podstawie danych z raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN.....	103
Tabela 94.	Liczba zgonów z powodu RSM według danych KRN .....	104
Tabela 95.	Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM przy wykorzystaniu danych o liczbie zgonów KRN .....	105
Tabela 96.	Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM .....	105
Tabela 97.	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym – dane na podstawie raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN.....	106
Tabela 98.	Odsetek pacjentek z RSM przetrwałym lub nawrotowym oraz w stadium IV B kwalifikujących się do CT na podstawie opinii ekspertów .....	106
Tabela 99.	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1 .....	107
Tabela 100.	Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV .....	107
Tabela 101.	Liczebność populacji docelowej .....	108
Tabela 102.	Leki zawierające cisplatynę .....	109
Tabela 103.	Leki zawierające topotekan .....	110
Tabela 104.	Leki zawierające paklitaksel .....	111
Tabela 105.	Leki zawierające fluorouracyl .....	112
Tabela 106.	Leki zawierające ifosfamid.....	113
Tabela 107.	Leki zawierające mense .....	113

## 9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Czas trwania leczenia (TTOT) – CT .....	37
Wykres 2.	Czas trwania leczenia (TTOT) – CT w schemacie z BEV.....	37
Wykres 3.	Czas trwania leczenia (TTOT) – BEV.....	38
Wykres 4.	Przeżycie całkowite (OS) – CT.....	39

---

Wykres 5.	Przeżycie całkowite (OS) – BEV + CT.....	40
Wykres 6.	Odsetek żyjących pacjentek po zakończeniu terapii BEV + CT i CT.....	41
Wykres 7.	Liczba zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN (1999–2017) oraz prognozy na lata 2018–2023.....	104

## 10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

**Tabela 62.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet**

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 2.6
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
<b>§ 6.3</b>	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. A.1
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ol>
Rozdz. 3.2, 3.3, 3.4	
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
<b>§ 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Dane uzyskane na podstawie opinii ekspertów przedstawiono w Rozdz. A.2.3.3

## Aneks A.

### A.1. Analiza wrażliwości

#### A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 63.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2021	2022	2023	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	654	647	640	Rozdział 2.5
	Wariant A1	332	323	314	
Rozpowszechnienie BEV	Wariant B0	28,54%	46,48%	64,47%	Rozdział 2.6
	Wariant B1	19,03%	31,30%	43,82%	
	Wariant B2	38,05%	61,67%	85,12%	
Koszt cyklu CT	Wariant C0	245,50 zł			Rozdział 2.11.1
	Wariant C1	45,35 zł			
	Wariant C2	1 244,52 zł			
Koszt podania leków / cykl	Schemat	CT	BEV + CT		Rozdział 2.11.2
	Wariant D0	871,19 zł	761,24 zł		
	Wariant D1	557,02 zł	486,72 zł		
	Wariant D2	1 671,06 zł	1 460,16 zł		
Koszt monitorowania terapii BEV + CT	Wariant E0	70,20 zł			Rozdział 2.11.3
	Wariant E1	11,79 zł			
Efektywność terapii	Wariant F0	Średnia dla schematów zawierających CIS+PAX i TOP+PAX			Rozdział 2.10
	Wariant F1	Efektywność schematów zawierających CIS+PAX			
	Wariant F2	Efektywność schematów zawierających TOP+PAX			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



		Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023
■							
■							
■							
■							
■							
■							
■							
■							
■							
■							

### A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 66.  
Wydatki płatnika publicznego – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023
<b>Analiza podstawowa</b>	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	16,9 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł
<b>A1</b>	Wydatki na BEV	6,1 mln zł	12,2 mln zł	17,6 mln zł	6,1 mln zł	12,2 mln zł	17,6 mln zł
	Wydatki całkowite	8,6 mln zł	15,8 mln zł	21,9 mln zł	6,2 mln zł	12,5 mln zł	18,2 mln zł
<b>B1</b>	Wydatki na BEV	8,0 mln zł	16,4 mln zł	24,2 mln zł	8,0 mln zł	16,4 mln zł	24,2 mln zł
	Wydatki całkowite	12,9 mln zł	23,4 mln zł	32,5 mln zł	8,1 mln zł	16,8 mln zł	25,1 mln zł
<b>B2</b>	Wydatki na BEV	16,0 mln zł	32,5 mln zł	47,2 mln zł	16,0 mln zł	32,5 mln zł	47,2 mln zł
	Wydatki całkowite	21,0 mln zł	39,8 mln zł	56,4 mln zł	16,2 mln zł	33,2 mln zł	48,9 mln zł
<b>C1</b>	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023
C2	Wydatki całkowite	16,3 mln zł	30,7 mln zł	43,5 mln zł	12,2 mln zł	24,9 mln zł	36,9 mln zł
	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
D1	Wydatki całkowite	20,5 mln zł	36,6 mln zł	49,6 mln zł	12,2 mln zł	25,1 mln zł	37,3 mln zł
	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
D2	Wydatki całkowite	15,9 mln zł	30,2 mln zł	43,0 mln zł	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł
	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
E1	Wydatki całkowite	19,6 mln zł	35,2 mln zł	48,1 mln zł	12,1 mln zł	24,9 mln zł	36,9 mln zł
	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
F1	Wydatki całkowite	16,8 mln zł	31,3 mln zł	43,9 mln zł	12,0 mln zł	24,6 mln zł	36,5 mln zł
	Wydatki na BEV	11,9 mln zł	24,4 mln zł	35,8 mln zł	11,9 mln zł	24,4 mln zł	35,8 mln zł
F2	Wydatki całkowite	17,0 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł	12,1 mln zł	24,9 mln zł	37,0 mln zł
	Wydatki na BEV	12,1 mln zł	24,6 mln zł	35,4 mln zł	12,1 mln zł	24,6 mln zł	35,4 mln zł
	Wydatki całkowite	16,8 mln zł	31,8 mln zł	44,4 mln zł	12,4 mln zł	25,3 mln zł	36,9 mln zł

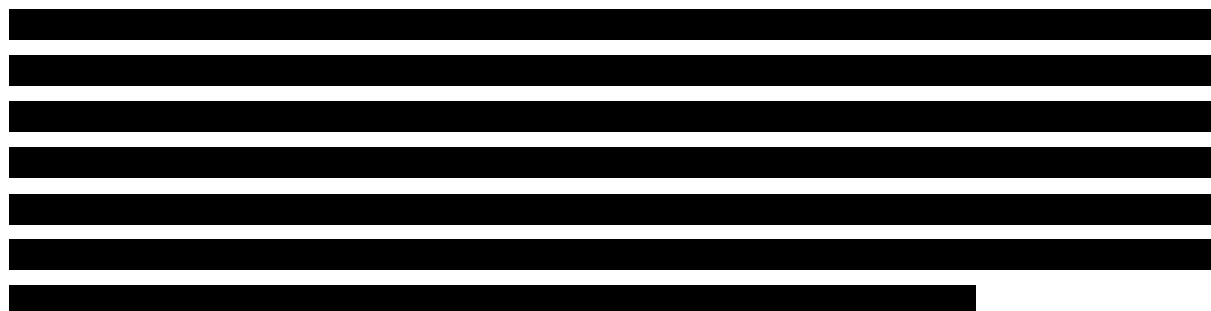
**Tabela 67.**  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023
Analiza podstawowa	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	16,9 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł
A1	Wydatki na BEV	6,1 mln zł	12,2 mln zł	17,6 mln zł	6,1 mln zł	12,2 mln zł	17,6 mln zł
	Wydatki całkowite	8,6 mln zł	15,8 mln zł	21,9 mln zł	6,2 mln zł	12,5 mln zł	18,2 mln zł
B1	Wydatki na BEV	8,0 mln zł	16,4 mln zł	24,2 mln zł	8,0 mln zł	16,4 mln zł	24,2 mln zł
	Wydatki całkowite	12,9 mln zł	23,4 mln zł	32,6 mln zł	8,1 mln zł	16,8 mln zł	25,1 mln zł
B2	Wydatki na BEV	16,0 mln zł	32,5 mln zł	47,2 mln zł	16,0 mln zł	32,5 mln zł	47,2 mln zł
	Wydatki całkowite	21,0 mln zł	39,8 mln zł	56,4 mln zł	16,2 mln zł	33,2 mln zł	48,9 mln zł
C1	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	16,3 mln zł	30,7 mln zł	43,5 mln zł	12,2 mln zł	25,0 mln zł	36,9 mln zł
C2	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	20,5 mln zł	36,6 mln zł	49,6 mln zł	12,2 mln zł	25,1 mln zł	37,3 mln zł
D1	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	15,9 mln zł	30,2 mln zł	43,0 mln zł	12,2 mln zł	25,0 mln zł	37,0 mln zł
D2	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	19,6 mln zł	35,2 mln zł	48,1 mln zł	12,1 mln zł	24,9 mln zł	36,9 mln zł
E1	Wydatki na BEV	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł	12,0 mln zł	24,4 mln zł	35,7 mln zł
	Wydatki całkowite	16,8 mln zł	31,3 mln zł	44,0 mln zł	12,0 mln zł	24,6 mln zł	36,5 mln zł

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023
F1	Wydatki na BEV	11,9 mln zł	24,4 mln zł	35,8 mln zł	11,9 mln zł	24,4 mln zł	35,8 mln zł
	Wydatki całkowite	17,0 mln zł	31,6 mln zł	44,5 mln zł	12,1 mln zł	24,9 mln zł	37,0 mln zł
F2	Wydatki na BEV	12,1 mln zł	24,6 mln zł	35,4 mln zł	12,1 mln zł	24,6 mln zł	35,4 mln zł
	Wydatki całkowite	16,8 mln zł	31,8 mln zł	44,4 mln zł	12,4 mln zł	25,3 mln zł	36,9 mln zł

#### A.1.4. Podsumowanie

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant B2) dla całkowitych wydatków inkrementalnych w latach 2021-2023 oszacowanych w analizie. W wariantcie minimalnym uwzględniono oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN. Wariant maksymalny odpowiada przyjęciu maksymalnych wartości rozpowszechnienia BEV+CT w populacji docelowej w pierwszych trzech latach jego refundacji. Wybór wariantów minimalnego i maksymalnego dla całkowitych wydatków inkrementalnych jest jednakowy dla analizy z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS, bez względu na perspektywę.



W przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka w minimalnym wariantcie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na 6,2 mln zł w 2021 roku, 12,5 mln zł w 2022 roku i 18,2 mln zł w roku 2023. W maksymalnym wariantcie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą 16,2 mln zł w 2020 roku, 33,2 mln zł w 2021 roku i 48,9 mln zł w 2022 roku w roku 2023. Przy uwzględnieniu przyjętej powyżej dokładności przedstawianych wyników wzrost wydatków całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w obu wariantach jest tożsamy ze wzrostem wydatków całkowitych płatnika publicznego.

## A.2. Populacja docelowa

### A.2.1. Źródła danych

Ocena skali chorobowości i zapadalności na RSM w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [31] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [32]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 68, Tabela 69). Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

**Tabela 68.**  
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"uterine cervical neoplasms"[mesh]	73 350
#2	(cervix AND (ostium OR uteri OR uterina OR uterus OR uterine OR uterine) OR "labium anterius ostii uteri" OR "labium posterius ostii uteri" OR uterine cervix factor OR (uterus and (cervix OR ostium)))	56 604
#3	cervical	557 928
#4	#2 OR #3	571 655
#5	cancer OR neoplasm OR carcinoma OR neoplasms OR cancers OR carcinomas	4 113 730
#6	#4 AND #5	256 043
#7	#1 OR #6	256 043
#8	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	3 766 677
#9	#7 AND #8	67 679
#10	Poland OR Polish	349 922
#11	#9 AND #10	897
<b>Data przeszukania: 21 stycznia 2020</b>		

**Tabela 69.**  
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

Numer zapytania	Treść zapytania	Liczba rekordów
#1	NOWOTWORY SZYJKI MACICY - EPIDEMIOLOGIA	126
<b>Data przeszukania: 23 stycznia 2020</b>		

## A.2.2. Analiza danych

### A.2.2.1 Chorobowość

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwa badania - Lutz 2003 [46] oraz Micheli 2002 [47], w których bezpośrednio raportowano chorobowość RSM w Polsce. Obie publikacje prezentują wyniki projektu EUROPREVAL, który zbiera dane na temat chorobowości nowotworów z 17 krajów europejskich, w tym z Polski. Dane pochodziły z dwóch polskich rejestrów – krakowskiego oraz warszawskiego i były aktualne na dzień 31 grudnia 1992 roku. W publikacji Lutz 2003 [46] przedstawiono chorobowość 15-letnią dla grup wiekowych 0-44, 45-64, 65+ oraz dla wszystkich grup wiekowych wspólnie. Chorobowość 15-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentek z RSM, zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 15 lat. W badaniu Micheli 2002 [47] zaprezentowano chorobowość w zależności od czasu od diagnozy oraz chorobowość standaryzowaną wiekiem (na podstawie danych światowych). Dane odnalezione w wymienionych publikacjach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 70.  
Chorobowość raportowana w badaniu Lutz 2003

Przedział wiekowy	Chorobowość 15-letnia na 100 tys.
0-44	55,0
45-64	350,5
65+	273,6
Ogólnie	164,6

Tabela 71.  
Chorobowość raportowana w badaniu Micheli 2002

Czas od diagnozy (lata)	Chorobowość na 100 tys.
2	36,8
5	71,4
10	122,3
15	164,6
Średnia chorobowość standaryzowana wiekiem	106,7

Dodatkowo odnaleziono 10 publikacji (Boroń 2002 [48], Chosia 2002 [49], Chosia 2003 [50], Dostatnia 2003 [51], Gottwald 2002 [52], Kazanowska 1973 [53], Kłyszajko 1998 [54], Malarewicz 1997 [55], Mierzwa 2005 [56], Rekosz 1997 [57]), które raportowały wyniki badań skriningowych (przesiewowych) RSM w różnych regionach Polski. Na podstawie liczby przeprowadzonych badań w kierunku RSM i liczbie zdiagnozowanych RSM oszacowano chorobowość w różnych regionach Polski. Otrzymane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
**Chorobowości oszacowane na podstawie odnalezionych badań skringingowych**

Badanie	Liczba badań profilaktycznych	Okres badań	Region	Chorobowość na 100 tys.	
				Rak <sup>a</sup>	Rak inwazyjny
<b>Boroń 2002 [48]</b>	3 692	2000-2001	powiat Pisz	135,4	54,2
<b>Chosia 2002 [49]</b>	4 863	XII 1999-XII 2000	woj. zachodniopomorskie	-	166,0
<b>Chosia 2003 [50]</b>	105 750	2001-2003	woj. zachodniopomorskie	-	22,7
<b>Dostatnia 2003 [51]</b>	987	1996	gmina Chocz	304,0	-
<b>Gottwald 2002 [52]</b>	5 000	1 VII 2000-31 XII 2001	region łódzki	120,0	60,0
<b>Kazanowska 1973 [53]</b>	319 836	1966-1968	woj. białostockie	117,6	-
<b>Kłyszejko 1998 [54]</b>	53 738	1985-1997	region Pałuk	134,0	109,8
<b>Małarewicz 1997 [55]</b>	339 251	1982-1996	Kielce	-	58,7
<b>Mierzwa 2005 [56]</b>	33 415	2001-2004	woj. kujawsko-pomorskie	71,8	32,9
<b>Rekosz 1997 [57]</b>	48 786	lata 90.	Warszawa	-	59,4

a) w tym rak przedinwazyjny

Odnaleziono również raport AOTMiT dotyczący RSM [58], w którym autorzy podają, że w 2014 roku było 5689 kobiet chorych na RSM. Zauważono, iż podane w raporcie wartości stanowią dwukrotność liczby nowych zachorowań na RSM w danym roku z KRN. Dane z raportu AOTM przedstawiono w tabeli (Tabela 73). Oprócz tych wartości autorzy nie podają innego źródła dotyczącego liczby pacjentek z RSM w Polsce. Wskazuje to na ograniczoną dostępność danych dotyczących chorobowości RSM w Polsce.

**Tabela 73.**  
**Liczba chorych na RSM z raportu AOTM**

Rok	Liczba chorych
<b>2001</b>	7208
<b>2002</b>	7220
<b>2003</b>	6878
<b>2004</b>	6690
<b>2005</b>	6531
<b>2006</b>	6452
<b>2007</b>	6862
<b>2008</b>	6540
<b>2009</b>	6204
<b>2010</b>	6156
<b>2011</b>	5936

Rok	Liczba chorych
2012	5918
2013	5803
2014	5689

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono dwa badania Didkowska 2011 [59] i Wojciechowska 2014 [60], które raportują 5-letnią chorobowość na poziomie 11 863 oraz 17 675 odpowiednio. Natomiast w rejestrze GLOBOCAN [61] odnaleziono informację o wartości 9 821 tej liczebności. Rejestr ten podaje również chorobowość 1-roczną oraz 3-letnią. Publikacja Wojciechowska 2014 raportuje ponadto chorobowość 10-letnią. Chorobowość 1-roczna, 3-, 5- lub 10-letnia oznacza liczbę żyjących pacjentek z RSM, zdiagnozowanych w ciągu ostatniego roku, 3, 5 i 10 lat (odpowiednio). Dane otrzymane z powyższych trzech źródeł zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
Chorobowość z badań Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz z rejestru GLOBOCAN

Źródło danych	Chorobowość 1-roczna	Chorobowość 3-letnia	Chorobowość 5-letnia	Chorobowość 10-letnia
GLOBOCAN	2662	6657	9821	-
Didkowska 2011	-	-	11863	-
Wojciechowska 2014	-	-	9745	17675

Na podstawie wyznaczonych współczynników chorobowości oraz przy wykorzystaniu danych GUS dotyczących liczby dorosłych kobiet w Polsce w 2018 roku [62], wyznaczono liczbę chorych na RSM w Polsce. Uzyskane wartości zestawiono z innymi odnalezionymi danymi dotyczącymi liczby pacjentek z RSM (Tabela 75).

**Tabela 75.**  
Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce określona na podstawie chorobowości z odnalezionych badań

Badanie	Liczba chorych		Uwagi
	Rak ogółem	Rak inwazyjny	
Boroń 2002 [48]	22 283	8 913	Badanie skriningowe, powiat Pisz
Chosia 2002 [49]	-	27 321	Badanie skriningowe, woj. zachodniopomorskie
Chosia 2003 [50]	-	3 734	Badanie skriningowe, woj. zachodniopomorskie
Dostatnia 2003 [51]	50 011		Badanie skriningowe, gmina Chocz
Gottwald 2002 [52]	19 744	9 872	Badanie skriningowe, region łódzki

Badanie	Liczba chorych		Uwagi
	Rak ogółem	Rak inwazyjny	
<b>Kazanowska 1973 [53]</b>	19 343		Badanie skriningowe, woj. białostocki
<b>Klyszejko 1998 [54]</b>	22 045	18 065	Badanie skriningowe, region Pałuk
<b>Lutz 2003 [46]</b>	-	27 083	Na podstawie współczynnika chorobowości 15-letniej, dane dla 6,2% populacji Polski (Kraków i Warszawa)
<b>Malarewicz 1997 [55]</b>	-	9 651	Badanie skriningowe, region Kielc
<b>Micheli 2002 [47]</b>	-	17 556	Chorobowość standaryzowana wiekiem populacji światowej
<b>Mierzwa 2005 [56]</b>	11 818	5 416	Badanie skriningowe, woj. kujawsko-pomorskie
<b>Rekosz 1997 [57]</b>	-	9 781	Badanie skriningowe, Warszawa
<b>Raport AOTM [58]</b>	-	5 689	Liczba pacjentek z RSM w Polsce
<b>Didkowska 2011 [59]</b>	-	11 863	Chorobowość 5-letnia
<b>Wojciechowska 2014 [60]</b>	-	17 675	Chorobowość 10-letnia
<b>GLOBOCAN [61]</b>	-	9 821	Chorobowość 5-letnia

Liczba chorych na RSM z uwzględnieniem formy przedinwazyjnej szacowana jest od 11 818 do 50 011. Obserwuje się zatem dużą rozbieżność pomiędzy poszczególnymi źródłami danych. Największą chorobowość wynika z badania Dostatnia 2003, dane te wydają się jednak mało wiarygodne ze względu na stosunkowo niewielką próbkę pacjentek biorącą udział w badaniu (987 kobiet). Liczba chorych na podstawie badania Mierzwa 2005 wydaje się stosunkowo niska w porównaniu z wynikami innych publikacji. Pozostałe wartości otrzymane z badań odnośnie do liczby chorych na raka ogółem wydają się spójne.

Liczba chorych na inwazyjną postać RSM wynosi zgodnie z odnalezionymi źródłami od 3734 do 27 321.

Liczebności chorych na RSM określone na podstawie chorobowości 5-, 10- i 15-letnich raportowanych w badaniach Lutz 2003, Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz rejestrze GLOBOCAN porównano z danymi KRN dotyczącymi nowych zachorowań oraz zgonów [8]. Uproszczone kalkulacje polegające na wyznaczeniu całkowitej liczby pacjentek zdiagnozowanych w danym przedziale czasowym oraz całkowitej liczby zgonów z powodu RSM w tym samym przedziale wskazują, że powyższe wartości są znacznie przeszacowane. Jedną z przyczyn tego przeszacowania może być uwzględnienie w raportowanych wartościach pacjentek, które zachorowały w podanym przedziale czasowym, ale zostały wyleczone. Nie stanowią one już populacji pacjentek z RSM i zawyżają dane o chorobowości. Ponadto należy zauważyć, że badanie Lutz 2003 opiera się tylko na dwóch



regionalnych rejestrach – krakowskim i warszawskim, co może nie mieć przełożenia na populację ogólną Polski. Z tych powodów badania Lutz 2003, Didkowska 2011, Wojciechowska 2014 oraz rejestr GLOBOCAN nie zostały uznane za wiarygodne źródło danych o chorobowości RSM.

Dane z badania Micheli 2002 dotyczą tych samych pacjentek, które zostały przedstawione w badaniu Lutz 2003. Dodatkowo oszacowana chorobowość jest standaryzowana wiekiem populacji światowej, co jest nieadekwatne dla polskiej populacji. Dlatego badanie Micheli 2002 nie zostało wykorzystane w dalszej analizie.

W przypadku danych z badań skringingowych istnieje możliwość dezaktualizacji danych. Ponadto ograniczają się one tylko do konkretnych regionów Polski, a chorobowości są oszacowane na podstawie liczby wykrytych RSM wśród kobiet zgłaszających się na badania profilaktyczne. Dodatkowo ich metodologia może być różna. Te wszystkie czynniki przekładają się na znaczną rozbieżność w raportowanych danych. Na podstawie powyższych argumentów wyniki badań skringingowych również nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Nie odnaleziono zatem wiarygodnych danych epidemiologicznych, które mogłyby być uwzględnione w niniejszej analizie.

Do wyznaczenia populacji docelowej wykorzystano tylko dane z raportu AOTMiT [58] określone na podstawie danych z KRN (por. rozdz. 2.5). Raport ten nie wskazuje innych wiarygodnych źródeł dotyczących chorobowości RSM w Polsce.

#### A.2.2.2 Zapadalność

Głównym źródłem zapadalności na RSM w odnalezionych w przeszukaniu badaniach był Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [8]. Innymi źródłami były regionalne rejestry nowotworów. Ze względu na możliwe różnice w zbieraniu danych przez poszczególne rejestry regionalne oraz fakt, iż obecnie główną bazą danych gromadzącą dane na temat nowotworów w Polsce jest KRN, zdecydowano się na przedstawienie tylko danych dostępnych bezpośrednio na stronie internetowej KRN (Tabela 76).

**Tabela 76.**  
Zapadalność na RSM w latach 1999-2017 na podstawie danych z KRN

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
1999	3 565	17,95	13,27	17,32
2000	3 777	19,01	13,83	18,17
2001	3 604	18,14	13,15	17,19
2002	3 610	18,31	13,17	17,24
2003	3 439	17,45	12,35	16,23
2004	3 345	16,98	11,86	15,59
2005	3 263	16,56	11,53	15,13

Rok	Liczba zachorowań	Surowy współczynnik zachorowań	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
2006	3 226	16,38	11,26	14,80
2007	3 431	17,42	11,83	15,65
2008	3 270	16,59	11,24	14,77
2009	3 102	15,72	10,52	13,89
2010	3 078	15,49	10,27	13,58
2011	2 968	14,93	9,76	12,91
2012	2 783	14,00	8,90	11,81
2013	2 909	14,64	9,28	12,29
2014	2807	14,13	8,8	11,69
2015	2723	13,72	8,53	11,30
2016	2622	13,22	8,12	10,70
2017	2502	12,61	7,68	10,15

Dodatkowo przedstawiono dane z następujących rejestrów i baz danych:

- *GLOBOCAN* – projekt WHO mający na celu oszacowanie światowej zapadalności, śmiertelności oraz chorobowości związanych z nowotworami. [61]
- *Cancer Incidence in Five Continents Annual Dataset (CI5plus)* [63] – rejestr mający na celu udostępnienie porównywalnych danych dotyczących zapadalności na nowotwory z możliwie największej liczby regionów świata.

W poniższych tabelach zebrano dane z dostępnych baz i rejestrów (Tabela 77, Tabela 78).

Tabela 77.

Dane dotyczące zachorowań na RSM w Polsce na podstawie projektu GLOBOCAN

Źródło	Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik zachorowań	Uwagi
GLOBOCAN	2018	3220	9,4	Standaryzowany wiekiem (Świat)

Tabela 78.

Dane dotyczące zachorowań na RSM w różnych rejonach Polski na podstawie rejestru CI5plus

Region	Data	Liczba zachorowań	Współczynnik zachorowań
Kraków	Czerwiec 2003	333	13,9
Kielce	Lipiec 2003	578	12,1
Dolny Śląsk	Lipiec 2003	1 418	12,6
Podkarpacie	Lipiec 2003	799	11,1

### A.2.2.3 Śmiertelność

Podobnie jak w przypadku zachorowalności na RSM, w odnalezionych badaniach, dane o śmiertelności pochodziły z KRN [8], dlatego zdecydowano się przedstawić dane bezpośrednio z tego rejestru (Tabela 79).

**Tabela 79.**  
Dane na temat śmiertelności pacjentek z RSM w Polsce w latach 1999–2017 według KRN

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Świata)	Współczynnik standaryzowany (Standaryzacja: Populacja Europy)
1999	1859	9,36	6,38	8,74
2000	1987	10,00	6,78	9,26
2001	1826	9,19	6,04	8,26
2002	1855	9,41	6,16	8,41
2003	1825	9,26	5,99	8,22
2004	1819	9,23	5,93	8,09
2005	1796	9,12	5,68	7,81
2006	1824	9,26	5,64	7,81
2007	1907	9,68	5,86	8,10
2008	1745	8,85	5,29	7,31
2009	1748	8,86	5,28	7,29
2010	1735	8,73	5,13	7,10
2011	1656	8,33	4,84	6,70
2012	1669	8,39	4,83	6,67
2013	1669	8,40	4,63	6,46
2014	1628	8,2	4,46	6,23
2015	1585	7,99	4,2	5,86
2016	1570	7,92	4,08	5,75
2017	1609	8,11	4,24	5,90

Odnaleziono również bazę *WHO Cancer Mortality Database (WHO CMD)* [64]. Baza ta zawiera wybrane statystyki dotyczące śmiertelności związanej z nowotworami, wyodrębnione z bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dane dla Polski prezentowane w tej bazie danych dla lat 1959–2013 przedstawiono poniżej (Tabela 80).

**Tabela 80.**  
Zgony w powodu RSM w latach 1959-2013 w Polsce na podstawie danych *WHO Mortality Database*

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1959	506	3,4	3,3
1960	573	3,7	3,6

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1961	640	4,1	3,9
1962	792	5,1	4,8
1963	1050	6,6	6,2
1964	1279	8,0	7,4
1965	1370	8,5	7,8
1966	1412	8,7	8,0
1967	1537	9,4	8,4
1968	1569	9,5	8,4
1969	1644	9,9	8,7
1970	1697	10,1	8,8
1971	1859	11,0	9,4
1972	1898	11,1	9,4
1973	1889	11,0	9,2
1974	1838	10,6	8,7
1975	1849	10,6	8,7
1976	1823	10,4	8,5
1977	2035	11,5	9,3
1978	1914	10,7	8,5
1979	1925	10,6	8,4
1980	1997	10,9	8,7
1981	1925	10,4	8,3
1982	1913	10,3	8,1
1983	1946	10,4	8,1
1984	2069	10,9	8,5
1985	2028	10,6	8,3
1986	1973	10,3	8,0
1987	2026	10,5	8,3
1988	2063	10,6	8,1
1989	2020	10,4	8,0
1990	1981	10,1	7,7
1991	2070	10,5	7,9
1992	1997	10,1	7,6
1993	2028	10,3	7,5
1994	2032	10,3	7,5
1995	1992	10,1	7,2
1996	2025	10,2	7,2
1997	bd	bd	bd

Rok	Liczba zgonów	Surowy współczynnik zgonów	Współczynnik standaryzowany wiekiem
1998	bd	bd	bd
1999	1859	9,4	6,4
2000	1987	10,1	6,8
2001	1826	9,2	6,1
2002	1855	9,4	6,2
2003	1825	9,2	6,0
2004	1819	9,2	5,9
2005	1796	9,1	5,7
2006	1824	9,2	5,6
2007	1907	9,7	5,8
2008	1745	8,8	5,3
2009	1748	8,9	5,3
2010	1735	8,8	5,2
2011	1656	8,4	4,9
2012	1669	8,4	4,9
2013	1669	8,5	4,6
2014	bd	bd	bd
2015	1585	8,1	4,2
2016	1570	8,0	4,1

Dodatkowo zaprezentowano dane z bazy GLOBOCAN [61] (Tabela 81).

Tabela 81.

Dane dotyczące zgonów z powodu RSM w Polsce na podstawie bazy EUCAN i projektu GLOBOCAN

Źródło	Rok	Liczba zgonów	Współczynnik umieralności	Uwagi
GLOBOCAN	2018	1947	4,9	Standaryzowany wiekiem (Świat)

#### A.2.2.4 Przeżycie względne pacjentek z RSM

W ramach przeprowadzonego przeglądu literatury poszukiwano również danych dotyczących przeżycia pacjentek z RSM. Część badań prezentowała dane z rejestru *European Cancer Registry* (EUROCARE) [65]. W rejestrze tym zestawiono dane dotyczące pacjentów z nowotworem z 23 państw europejskich, w tym z Polski. Analiza przeżycia obejmuje dane z trzech okresów: 1990–1994, 1995–1999 oraz 2000–2007. Dane bezpośrednio z rejestru EUROCARE przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 82).

**Tabela 82.**  
**5-letnie przeżycia względne raportowane w bazie EUROCARE**

Źródło	Okres badania	Liczba pacjentów	Dane	Przeżycie względne
<b>EUROCARE-5</b>	2000-2007	1408	standaryzowane 5-letnie przeżycie względne	53,63 %
	2000-2007	1408	niestandaryzowane 5-letnie przeżycie względne	55,18 %
<b>EUROCARE-4</b>	1995-1999	1448	standaryzowane 5-letnie przeżycie względne	51,49 %
	1995-1999	1448	niestandaryzowane 5-letnie przeżycie względne	53,33 %
<b>EUROCARE-3</b>	1990-1994	1537	5-letnie przeżycie względne	49,00 %

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 13 publikacji raportujących przeżycie (względne lub obserwowane) wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce na podstawie lokalnych rejestrów (Allemani 2015 [66], Bielska-Lasota 2004 [67], Bielska-Lasota 2005 [68], Bielska-Lasota 2007 [69], Dryl 2012 [70], Gadomska 1976 [71], Gliniewicz [72], Gózdź 2011 [73], Jońska-Gmyrek 2010 [74], Pawłęga 1983 [75], Pawłęga 1984 [76], Pawłęga 1986 [77], Pawłęga 1990 [78], Zielecka-Dębska 2019 [79]). Zebrane dane z powyższych badań przedstawiono w tabeli (Tabela 83). W przypadku raportowania w badaniu przeżycia obserwowanego i względnego prezentowano tylko przeżycie względne.

**Tabela 83.**  
**Przeżycia względne raportowane w odnalezionych badaniach**

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
<b>Allemani 2015 [66]</b>	1995-1999	Lokalne rejestry nowotworów (Wielkopolska, Podkarpacie, Dolny Śląsk, Kielce) oraz KRN	39 367	5-letnie standaryzowane przeżycie	50,0%
	2000-2004				51,7%
	2005-2009				53,0%
<b>Bielska-Lasota 2004 [67], 2005 [68]</b>	1990-1996	Rejestry nowotworów w Kielcach, Opolu i Warszawie	1 386	5-letnie przeżycie względne	52,2%
<b>Bielska-Lasota 2007 [69]</b>	1983-1985	Krakowski i Warszawski Rejestr Nowotworów	1223	5-letnie standaryzowane przeżycie względne	49%
	1986-1988				52%
	1989-1991				48%
	1992-1994				49%
<b>Dryl 2012 [70]</b>	1987-89	Dolnośląski Rejestr Nowotworów	497	5-letnie przeżycie względne	53,32%
				10-letnie przeżycie względne	43,46%
<b>Gadomska 1976 [71]</b>	1963-1967	Warszawski Rejestr Nowotworów	1 095	5-letnie przeżycie	59,4%
<b>Gliniewicz</b>	2000-04	16 Wojewódzkich Biur Rejestracji	50 277	5-letnie przeżycie	51,6%

Badanie	Okres badania	Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj danych	Wskaźnik przeżycia
<b>2018 [72]</b>	2010-14	Nowotworów oraz Krajowy Rejestr Nowotworów		5-letnie przeżycie	55,1%
<b>Gózdź 2011 [73]</b>	1995-2002	Świętokrzyski Rejestr Nowotworów	bd	5-letnie przeżycie względne	59,6%
	2003-2007				66,1%
<b>Jońska-Gmyrek 2010 [74]</b>	1989-1999	Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie	242 (płaskonabłonkowy)	5-letnie przeżycie ogólne	45,0%
			142 (gruczolowy)		62,5%
<b>Pawłęga 1983 [75], 1984 [76]</b>	1972-74	Krakowski Rejestr Nowotworów, chore z nowotworem rozpoznany m kroskopowo	46 (region nowosądecki)	5-letnie przeżycie względne	61,1%
			247 (Miasto Kraków)	5-letnie przeżycie względne	70,1%
<b>Pawłęga 1986 [77]</b>	1976-1977	Krakowski Rejestr Nowotworów	162	5-letnie przeżycie względne	50,9%
	1978-1979		167		54,2%
<b>Pawłęga 1990 [78]</b>	1982-83	Krakowski Rejestr Nowotworów, chore z nowotworem rozpoznany m kroskopowo	117 (Kraków)	5-letnie przeżycie względne	52,8%
			42 (region nowosądecki)		57,1%
<b>Zielecka-Dębska 2019 [79]</b>	2000-2004	Dolno Śląski Rejestr Nowotworów	3 586	5-letnie przeżycie względne	55,1%
	2005-2009		3 586		60,5%

Przedstawione wskaźniki przeżycia 5-letniego kształtują się w większości przypadków w granicach 50-60%, wydają się być spójne z danymi KRN [80] o przeżyciu 5-letnim wśród pacjentek z RSM na poziomie 54,4%. Odsetek 10-letnich przeżyć odnaleziono tylko w jednym badaniu Dryl 2002 i wynosi 43,46%.

#### A.2.2.5 Rozkład stadiów RSM

Odnaleziono 16 badań raportujących rozkład stadiów RSM (Basta 2019 [81], Bielska-Lasota 2004 [67], Bielska-Lasota 2005 [68], Dryl 2002 [70], Gadomska 1973 [82], Gadomska 1982 [83], Jońska-Gmyrek 2010 [74], Kazanowska 1973 [53], Klasa-Mazurkiewicz 2002 [84], Pilawski 1986 [85], Suchocki 2002 [86], Tarłowska 1965 [87], Terlikowski 1996 [88], Wawrzkiwicz 1986 [89], Wiraszka 1996 [90], Wróblewska-Adamek [91]). Otrzymane dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 84).

**Tabela 84.**  
**Rozkład stadiów wg skali FIGO na podstawie odnalezionych publikacji**

Badanie	Okres	Region	Liczba badanych	Stadium									
				0	I		II		III		IV		N/A
					IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
<b>Basta 2019 [81]</b>	2002-2014	16 centrów ginekologiczno-onkologicznych w Polsce	1 145	-	6,5 %	30,8 %	10,7 %	25,2 %	1,7 %	20,0 %	1,8 %	3,3 %	-
<b>Bielska-Lasota 2004 [67], 2005 [68]</b>	1990-1996	woj. kieleckie, woj. opolskie, Warszawa	1 386	-	30,4%		29,4%		23,2%		8,0%		8,9%
<b>Dryl 2002 [70]</b>	1987-1989	Dolny Śląsk	497	-	1,4 %	21,9 %	5,8 %	45,7 %	0,6 %	24,5 %	-	-	-
		Warszawa	2 760	37,8%	23,3%	21,1%	11,7%	5,4%	0,7%				
<b>Gadomska 1973 [82]</b>	1963-1970	Regiony wiejskie woj. warszawskiego	443	10,8%	16,7%	36,1%	23,7%	3,4%	9,3%				
		Razem	3 203	34,1%	22,4%	23,2%	13,4%	5,1%	1,9%				
		Warszawa	3 158	-	35,3%	35,5%	18,8%	7,9%	2,5%				
<b>Gadomska 1982 [83]</b>	1963-1977	Regiony wiejskie woj. warszawskiego	672	-	22,3%	38,1%	25,0%	5,1%	9,5%				
		Razem	3 830	-	33,0%	36,0%	19,9%	7,4%	3,7%				
<b>Jońska-Gmyrek 2010 [74]</b>	1989-1999	Warszawa	242 (płaskonabłonkowy)	-	17,8%	3,3 %	33,4 %	2,5 %	39,7 %	2,5 %	-	0,8%	
			142 (gruczolakowaty)	-	48,0%	3,5 %	26,5 %	1,0 %	17,5 %	3,5 %	-	-	
<b>Kazanowska 1973 [53]</b>	1966-1968	woj. białostockie	376	28,5%	41,5%	17,8%	9,3%	2,9%	-				
<b>Klasa-Mazurkiewicz 2002 [84]</b>	2000-2001	Gdańsk	74	-	1,4 %	62,2 %	25,7 %	6,8 %	2,7 %	1,4 %	-	-	-
<b>Pilawski 1986 [85]</b>	1981-1983	woj. szczecińskie	136	28,7%	35,3%	30,1%	4,4%	1,5%	-				
	1984-1989		198	27,8%	17,2%	22,2%	20,2%	12,6%	-				
<b>Suchocki 2002 [86]</b>	1990-1995	Wałbrzych	148	8,8%	18,2%	25,7%	26,4%	20,9%	-				
	1996-2001		131	16,8%	23,7%	25,2%	25,2%	9,2%	-				
<b>Tarłowska 1965 [87]</b>	1950-1957	Warszawa	3497	-	16,3%	32,7%	49,7%	1,3%	-				
<b>Terlikowski 1996 [88]</b>	1989-1991	Białystok	112	-	47,3%	25,0%	22,3%	5,4%	-				
<b>Wawrzkiwicz z 1986 [89]</b>	1971-1980	woj. wrocławskie	564	11,1%	51,6%	21,5%	7,4%	1,8%	-				



Badanie	Okres	Region	Liczba badanych	Stadium									
				0	I		II		III		IV		N/A
					IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
<b>Wiraszka 1996 [90]</b>	1981-1982	Radom	89	19,8%	14,1%	37,6%	21,2%	7,3%	0,0%				
	1986-1987		129	27,9%	15,5%	30,2%	18,6%	2,3%	5,5%				
	1991-1992		89	24,5%	11,2%	46,0%	12,4%	5,6%	4,6%				
	1979-1993		763	24,0%	16,4%	34,6%	17,5%	2,1%	5,4%				
<b>Wróblewska-Adamek 2007 [91]</b>	2000-2005	Zawiercie	50	8,00%	76,0%	16,0%	-	-	-	-	-		

Odnaleziono jedno badanie Bielska-Lasota 2007 [69], w którym dzielono pacjentów ze względu na trzy stany RSM: lokalny, regionalny i przerzutowy oraz tych, dla których stadium nie zostało określone. Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007 przedstawiono w tabeli (Tabela 85).

**Tabela 85.**  
Dane otrzymane z badania Bielska-Lasota 2007

Stan RSM	Rozkład
lokalny	37%
regionalny	11%
przerzutowy	4%
nieokreślony	48%

Z powodu braku możliwości wyodrębnienia chorych w stadium IVB oraz możliwości dezaktualizacji powyższe dane nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Dodatkowo w wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Quinn 2006. [15]

Badanie to raportuje dane na temat 15 081 pacjentek z RSM leczonych w latach 1999–2001 w kilkudziesięciu ośrodkach na świecie, w tym 1725 kobiet z trzech ośrodków w Polsce – Krakowa, Łodzi i Warszawy. Rozkład stadiów określony na podstawie tego badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 86). Ze względu na dużą próbę badania oraz możliwość wyodrębnienia pacjentek w stadium IVB, dane z tego badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 86.**  
**Rozkład stadiów z badania Quinn 2006**

Stadium RSM	Rozkład stadiów	Stadium RSM	Rozkład stadiów
IA1	6,5%		
IA2	2,6%		
IB1	25,0%	I	42,6%
IB2	8,6%		
IIA	8,4%	II	29,9%
IIB	21,5%		
IIIA	1,8%	III	21,6%
IIIB	19,8%		
IVA	3,2%	IVA	3,2%
IVB	2,7%	IVB	2,7%

### A.2.3. Synteza danych

Populacja docelowa dla BEV obejmuje dorosłe pacjentki z przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujące się do wytrzewienia lub radioterapii lub z pierwotnie przerzutowym (stadium IVB) RSM, ze stopniem sprawności  $\leq 1$  wg WHO, u których czas od zastosowania wcześniejszej chemoradioterapii był nie krótszy niż 6 tyg., a w przypadku radioterapii nie krótszy niż 3 tyg.

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentek z RSM w Polsce zostało przeprowadzone systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [31] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [32]. Dodatkowo dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane przedstawiono w rozdz.A.2.1.

Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych na temat chorobowości RSM w Polsce. Najbardziej wiarygodne polskie dane dotyczące RSM pochodzą z KRN [8] i na nich zdecydowano się oprzeć obliczenia niniejszej analizy.

Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym wykorzystano następujące dane:

- dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 (oparte na danych KRN) [58];
- liczbę nowych zachorowań na RSM z KRN [8];
- liczbę zgonów RSM z KRN, [8]

Dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 oraz dane o liczbie nowych zachorowań na RSM z KRN posłużyły do oszacowania liczby kobiet z RSM ogółem. W kolejnych krokach zawężano populację do przetrwałego, przerzutowego (IVB) lub nawrotowego RSM. Liczbę zgonów z powodu RSM z KRN

wykorzystano bezpośrednio do określenia liczby pacjentek z zaawansowanym RSM, przyjmując odpowiednie założenia.

### A.2.3.1 Liczba pacjentek z RSM

#### *Dane z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014*

Liczba pacjentek z RSM w latach 2001–2011 w raporcie AOTMiT nr AOTM-RK-431 -19/2014 [58] została określona na podstawie danych KRN. Zauważono, iż podane w raporcie wartości stanowią dwukrotność liczby nowych zachorowań na RSM w danym roku. Na podstawie danych dla lat 2001–2011 autorzy raportu dokonali prognozy liniowej danych na kolejne lata 2012–2014. W celu wyznaczenia liczebności kobiet z RSM w latach horyzontu czasowego niniejszej analizy, dokonano prognozy liniowej dwukrotności liczby nowych zachorowań na RSM na podstawie danych KRN dla lat 1999-2017 (na podstawie metodyki obliczeń z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014) na kolejne lata 2018–2023 (Tabela 87).

Tabela 87.  
Liczba pacjentek z rakiem szyjki macicy według metodyki z raportu nr AOTM-RK-431-19/2014

Rok	Liczba pacjentek z RSM	Uwagi
1999	7130	
2000	7554	
2001	7208	
2002	7220	
2003	6878	
2004	6690	
2005	6531	
2006	6452	
2007	6862	
2008	6540	Dane na podstawie KRN
2009	6204	
2010	6156	
2011	5936	
2012	5566	
2013	5818	
2014	5614	
2015	5446	
2016	5244	
2017	5004	
2018	5048	Prognoza
2019	4921	

Rok	Liczba pacjentek z RSM	Uwagi
2020	4794	
2021	4667	
2022	4540	
2023	4413	

Ostatecznie liczebność populacji z RSM w Polsce określona na 4667 w roku 2021, 4540 w roku 2022 oraz 4413 w roku 2023 (Tabela 88).

**Tabela 88.**  
Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z raportu AOTM-RK-431-19/2014

	2021	2022	2023
Liczba pacjentek z RSM	4667	4540	4413

### **Liczby nowych zachorowań z KRN**

Jako alternatywne podejście przyjęto, że liczba chorych na RSM w Polsce jest równa liczbie nowych zachorowań na RSM raportowanej przez KRN, [8] bez zastosowanego powyżej mnożnika. Podejście to stanowi wariant minimalny analizy. Na podstawie danych z lat 1999–2017 dokonano prognozy nowych zachorowań w latach 2018–2023 (Tabela 89). Do prognozy wykorzystano model regresji liniowej.

**Tabela 89.**  
Liczba nowych zachorowań na RSM według danych KRN

Rok	Liczba nowych zachorowań	Uwagi
1999	3565	
2000	3777	
2001	3604	
2002	3610	
2003	3439	
2004	3345	
2005	3263	
2006	3226	Dane KRN
2007	3431	
2008	3270	
2009	3102	
2010	3078	
2011	2968	
2012	2783	

Rok	Liczba nowych zachorowań	Uwagi
2013	2909	
2014	2807	
2015	2723	
2016	2622	
2017	2502	
2018	2524	
2019	2461	
2020	2397	
2021	2334	Prognoza
2022	2270	
2023	2207	

Na podstawie tych danych określono liczebność pacjentek z RSM na 2334, 2270 i 2207 odpowiednio w latach 2021, 2022 i 2023 (Tabela 90).

**Tabela 90.**  
Liczba pacjentek z RSM na podstawie danych z o liczbie nowych zachorowań z KRN

	2021	2022	2023
Liczba pacjentek z RSM	2334	2270	2207

### A.2.3.2 Liczebność populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM

#### *Na podstawie wyznaczonej liczby pacjentek z RSM*

W celu wyznaczenia liczebności populacji pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym (IVB) przy użyciu liczebności pacjentek z RSM uzyskanych z raportu AOTMiT oraz na podstawie danych KRN o liczbie nowych zachorowań, skorzystano z odnalezionego w niesystematycznym przeszukaniu badania Quinn 2006 [15] (por. rozdz. A.2.2.5).

Badanie Quinn 2006 [15] raportuje dane na temat 15 081 pacjentek z RSM leczonych w latach 1999-2001 w kilkudziesięciu ośrodkach na świecie, w tym 1725 kobiet z trzech ośrodków w Polsce: Krakowa, Łodzi i Warszawy.

W wyniku systematycznego przeszukania odnaleziono również publikację Basta 2019 [81] raportującą dane na temat 1145 pacjentek z RSM leczonych w latach 2002-2014 w 16 centrach ginekologiczno-onkologicznych w Polsce. Publikacja raportuje dane dotyczące rozkładu poszczególnych stadiów choroby (por. rozdz. A.2.2.5, Tabela 84).

Poniżej zestawiono rozkład stadiów na podstawie obu publikacji (Tabela 91).

**Tabela 91.**  
**Odsetek pacjentek z RSM w poszczególnych stadiach**

	Stadium	Odsetek na podstawie Quinn 2006	Odsetek na podstawie Basta 2019
<b>Rozkład stadiów</b>	I	42,6%	37,3%
	II	29,9%	36,0%
	III	21,6%	21,7%
	IVA	3,2%	1,7%
	IVB	2,7%	3,3%

W odniesieniu do badania Quinn 2006, badanie Basta 2019 prezentuje nowsze dane, z większej liczby ośrodków w Polsce. Odsetki pacjentek w poszczególnych stadiach w obu publikacjach są zbliżone. Uwzględnienie w analizie danych z badania Basta 2019 (zamiast z badania Quinn 2006) nie wpłynęłoby istotnie na szacowaną liczebność populacji docelowej. Ponadto badanie Quinn 2006 zawiera bardziej szczegółowe dane, pozwalające dodatkowo na oszacowanie odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym. W związku z tym do obliczeń liczebności populacji pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym (IVB) skorzystano z badania Quinn 2006.

Na podstawie tego badania określono rozkład poszczególnych stadiów choroby, a także odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym oraz odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót (na podstawie danych dotyczących 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu prezentowanego w badaniu) w zależności od stadium choroby. W przypadku wyznaczania skumulowanego odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym założono, że nawrót może wystąpić tylko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie. Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 92).

**Tabela 92.**  
**Odsetek pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w poszczególnych stadiach**

	Stadium	Odsetek	Źródło
<b>Rozkład stadiów</b>	I	42,6%	Quinn 2006 [15]
	II	29,9%	
	III	21,6%	
	IVA	3,2%	
	IVB	2,7%	
<b>Odsetek z rakiem przetrwałym</b>	I	2,8%	Quinn 2006 [15]
	II	8,7%	
	III	17,7%	
	IVA	46,2%	
<b>Odsetek z rakiem nawrotowym</b>	I	12,5%	Quinn 2006 [15]
	II	26,0%	
	III	44,4%	
	IVA	64,3%	

	Stadium	Odsetek	Źródło
<b>Odsetek z rakiem przetrwałym/nawrotowym</b>	I	14,9%	Na podstawie odsetka pacjentek z rakiem przetrwałym oraz odsetka z rakiem nawrotowym z badania Quinn 2006. Założono, że nawrót może wystąpić tylko u pacjentek z wcześniejszą odpowiedzią na leczenie
	II	32,4%	
	III	54,2%	
	IVA	80,8%	

Na podstawie powyższych odsetków wyznaczono liczbę pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym na podstawie danych z raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN

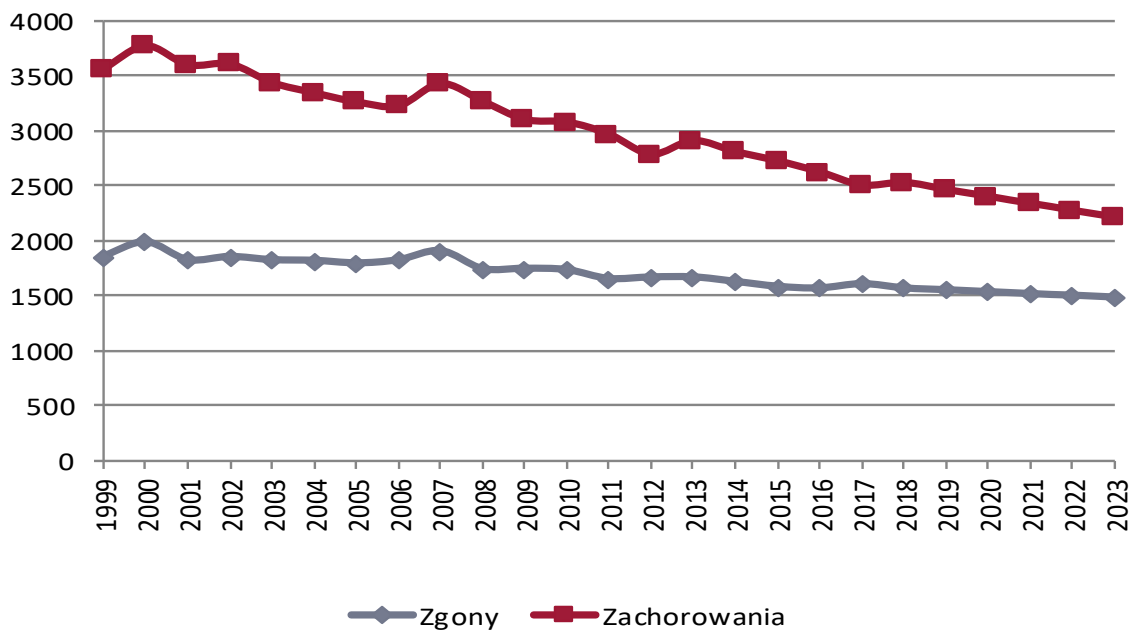
Źródło danych bazowych o liczebności pacjentek z RSM	Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB		
	2020	2021	2022
Na podstawie raportu AOTMiT	1540	1498	1456
Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN	770	749	728

### **Na podstawie liczby zgonów z KRN**

Alternatywnym podejściem do wyznaczenia liczebności populacji docelowej było uwzględnienie danych na temat liczby zgonów z powodu RSM (rozpoznanie C53) z KRN [8].

Na podstawie danych KRN można stwierdzić, iż liczba zgonów i zachorowań na RSM w latach 1999–2023 stabilizuje się (Wykres 7). Dodatkowo słuszne wydaje się założenie, że zgon pacjentek następuje w zaawansowanym stadium choroby. Z uwagi na to oraz ze względu na stabilizację liczby zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN, następuje zatem swoista wymiana – na miejsce zmarłych pacjentek z zaawansowanym RSM pojawia się taka sama liczba pacjentek z RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym. Na podstawie powyższych założeń określono liczebność populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM w danym roku jako równą liczbie zgonów z powodu RSM w tym roku.

**Wykres 7.**  
**Liczba zachorowań na RSM i zgonów z powodu RSM według danych KRN (1999–2017) oraz prognozy na lata 2018–2023**



Dla prognozy liczby zachorowań przyjęto trend liniowy, a w przypadku zgonów – trend wykładniczy.

Raportowane w bazie KRN dane na temat zgonów z powodu RSM w latach 1999–2017 oraz ekstrapolowane na lata 2018–2023 (przy pomocy najlepiej dopasowanej regresji wykładniczej) przedstawiono poniżej (Tabela 94).

**Tabela 94.**  
**Liczba zgonów z powodu RSM według danych KRN**

Rok	Zgony	Uwagi
1999	1859	
2000	1987	
2001	1826	
2002	1855	
2003	1825	
2004	1819	
2005	1796	
2006	1824	
2007	1907	
2008	1745	
2009	1748	
2010	1735	
2011	1656	
2012	1669	

Dane KRN [8]



Rok	Zgony	Uwagi
2013	1669	
2014	1628	
2015	1585	
2016	1570	
2017	1609	
2018	1570	
2019	1553	
2020	1536	
2021	1520	Prognoza
2022	1503	
2023	1487	

Ostatecznie liczba pacjentek z zaawansowanym RSM została określona na 1520 w roku 2021, 1503 w roku 2022 oraz 1487 w roku 2023 (Tabela 95). Porównując otrzymane wartości z liczebnością tej populacji przy założeniu alternatywnych źródeł danych (por. rozdz. 0), rozważane podejście stanowi średni wariant analizy.

**Tabela 95.**  
Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM przy wykorzystaniu danych o liczbie zgonów KRN

	2021	2022	2023
Liczba pacjentek z zaawansowanym RSM	1520	1503	1487

W celu umożliwienia podziału na stadia choroby powyższej liczby pacjentek, określono rozkład stadiów wśród pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowymi przerzutowym na podstawie danych z badania Quinn 2006 [15] (Tabela 96).

**Tabela 96.**  
Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM

Stadium	Rozkład stadiów wśród pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM	Liczba pacjentek z przetrwałym, nawrotowym i przerzutowym RSM		
		2021	2022	2023
I	19,3%	293	290	287
II	29,3%	446	441	436
III	35,5%	539	534	528
IVA	7,8%	118	117	115
IVB	8,1%	123	122	120

## Podsumowanie

Liczebności populacji pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym RSM w trzech wariantach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

**Tabela 97.**  
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym – dane na podstawie raportu AOTMiT oraz liczby nowych zachorowań z KRN

	Stadium	Na podstawie raportu AOTMiT			Na podstawie liczby zgonów z KRN			Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023	2021	2022	2023
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym/nawrotowym	I	297	289	281	293	290	287	149	145	141
	II	452	440	427	446	441	436	226	220	214
	III	547	532	517	539	534	528	273	266	258
	IVA	119	116	113	118	117	115	60	58	56
Liczba pacjentek RSM w stadium IVB		125	121	118	123	122	115	62	61	59
Liczba pacjentek z rakiem przetrwałym, nawrotowym lub IVB		1540	1498	1456	1520	1503	1487	770	749	728

### A.2.3.3 Pacjentki kwalifikujące się do terapii BEV

W celu oszacowania liczby pacjentek, które kwalifikują się do leczenia BEV wśród pacjentek z przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym RSM niekwalifikujących się do wytrzewienia lub radioterapii, wykorzystano dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego obejmującego 3 klinicystów<sup>2</sup>, dotyczące odsetka pacjentek z RSM przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym kwalifikujących się do CT, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii (Tabela 98).

**Tabela 98.**  
Odsetek pacjentek z RSM przetrwałym lub nawrotowym oraz w stadium IV B kwalifikujących się do CT na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Odsetek pacjentek z RSM przetrwałym lub nawrotowym oraz w stadium IVB kwalifikujących się do CT	
	Pacjentki z rakiem przetrwałym lub nawrotowym w stadium I-IVA	Pacjentki w stadium IV B
Ekspert 1	60%	70%
Ekspert 2	55%	65%
Ekspert 3	55%	60%
Średnia	56,7%	65,0%

<sup>2</sup>Paweł Blecharz (ekspert 1), Beata Maciejczyk (ekspert 2), Krystyna Bratos (ekspert 3)

Niezależnie uwzględniono również kryterium dotyczące stanu sprawności 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Aby oszacować liczbę chorych z zaawansowanym RSM, spełniających to kryterium, przeszukano niesystematycznie sieć Internet. Odnaleziono 5 badań – Tinker 2005 [16], Papadimitriou 2000 [17], Perez-Regadera 2011 [18], Pectasides 2009 [19] oraz Serkies 2006. [20] Dane zebrane z wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 99). Jako odsetek chorych na RSM ze stanem ogólnym WHO 0-1 przyjęto średnią z oszacowanych na podstawie badań wartości.

**Tabela 99.**  
**Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1**

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Liczba pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1	Odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1
Tinker 2005	25	17	68,0%
Papadimitriou 2000	27	22	81,5%
Perez-Regadera 2011	112	91	81,3%
Pectasides 2009	51	31	60,8%
Serkies 2006	46	35	76,1%
<b>Średnia</b>			<b>75,1%</b>

Na podstawie powyższych danych dokonano oszacowania liczebności populacji docelowej przy uwzględnieniu trzech różnych bazowych źródeł danych (Tabela 16).

**Tabela 100.**  
**Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV**

	Stadium	Na podstawie raportu AOTMIT			Na podstawie liczby zgonów z KRN			Na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN		
		2021	2022	2023	2021	2022	2023	2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentek kwalifikujących się do CT, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii</b>	I	169	164	159	166	164	163	84	82	80
	II	256	249	242	253	250	247	128	125	121
	III	310	301	293	306	302	299	155	151	146
	IVA	68	66	64	67	66	65	34	33	32
	IVB	81	79	77	80	79	78	41	39	38
<b>Suma</b>		<b>883</b>	<b>859</b>	<b>835</b>	<b>871</b>	<b>862</b>	<b>853</b>	<b>442</b>	<b>430</b>	<b>418</b>
<b>Odsetek pacjentek z WHO 0-1</b>					75,1%					
<b>Liczebność populacji docelowej</b>		<b>663</b>	<b>645</b>	<b>627</b>	<b>654</b>	<b>647</b>	<b>640</b>	<b>332</b>	<b>323</b>	<b>314</b>

Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV wyznaczona na podstawie raportu nr AOTM-RK-431-19/2014 jest zbliżona do liczby wyznaczonej na podstawie liczby zgonów z KRN, w związku z tym w oszacowaniach populacji docelowej wzięto pod uwagę obliczenia na podstawie liczby zgonów z

KRN (wariant podstawowy) oraz obliczenia na podstawie liczby nowych zachorowań z KRN (analiza wrażliwości).

#### A.2.3.4 Podsumowanie

Oszacowania populacji docelowej dokonano przy zastosowaniu podejścia wielokierunkowego, w którym jako główne źródło danych wykorzystano KRN. Rozważono dwa warianty wyboru danych początkowych: liczbę zgonów RSM z KRN (wariant podstawowy) oraz liczbę nowych zachorowań na RSM z KRN (wariant minimalny). W celu określenia rozkładu stadiów choroby oraz odsetków pacjentek z rakiem przerzutowym lub nawrotowym, skorzystano z wielośrodkowego badania Quinn 2006. Odsetek pacjentek kwalifikujących się do PL określono zgodnie z opinią ekspertów. Na podstawie odnalezionych badań dla zaawansowanego RSM wyznaczono odsetek pacjentek ze stanem ogólnym WHO 0-1. Otrzymane liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 101.**  
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2020	2021	2022
Analiza podstawowa	654	647	640
Wariant A1	332	323	314

Ostateczna liczebność populacji docelowej to 654 w roku 2021, 647 w roku 2022 oraz 640 w roku 2023. Oszacowaną liczebność populacji docelowej stanowią pacjentki z RSM bezpośrednio po nawrocie choroby, niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub z noworozpoznanym rakiem przerzutowym, które spełniają odpowiednie kryteria kwalifikacji do leczenia BEV. Przyjęto, że w każdym tygodniu poszczególnych lat horyzontu analizy będzie rozpoczynać leczenie proporcjonalna liczba pacjentek spośród oszacowanej powyżej populacji. Przyjęte w analizie rozpowszechnienie BEV w populacji docelowej przedstawiono w rozdz.2.6.

Zgodnie z opinią ekspertów podaną w Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, [33] przybliżona liczba chorych z przerzutowym, przerzutowym lub nawracającym RSM, u której byłoby możliwe zastosowanie BEV, wynosi 550–600. Wskazuje to na niedoszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym (Wariant A1). Wyniki wariantu podstawowego są natomiast zbliżone do oszacowań ekspertów.

Zgodnie z powyższym, z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, iż liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia BEV w zaawansowanym RSM nie będzie wyższa niż przyjęta w analizie liczebność populacji docelowej.

### A.3. Koszty jednostkowe chemioterapii

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe cisplatyny, topotekanu, paklitakselu, fluorouracylu, ifosfamidu oraz mesny, wyznaczone na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ [3, 42] lub Obwieszczenia MZ [2] w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych.

Koszt jednostkowy ifosfamidu ponoszony przez płatnika publicznego, oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z ifosfamidem za okres 04.2018 – 03.2019 [3]. Brak jest bardziej aktualnych danych sprzedażowych pozwalających określić średni jednostkowy koszt dla tej substancji. Jednakże limity finansowania dla dwóch dostępnych opakowań ifosfamidu pozostają na niezmiennym poziomie od 2014 roku [3]. Z dużym prawdopodobieństwem wnioskować zatem można, że aktualna cena realna tej substancji czynnej jest zbliżona do tej z okresu 04.2018 – 03.2019.

Koszt jednostkowy pozostałych substancji ponoszony przez płatnika publicznego wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie od stycznia 2019 r. do grudnia 2019 r. [42]. W obliczeniach dla każdej substancji czynnej przyjęto średnią arytmetyczną kosztów jednostkowych raportowanych w poszczególnych miesiącach 2019 roku.

Tabela 102.  
Leki zawierające cisplatynę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	9,48	131 518	0,95		
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	44,23	1 830 378	0,88		
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,98	3 427 171	0,76	0,75	0,52
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,57	134 073	0,66		
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	32,89	829 611	0,66		

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>							
<b>Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	65,77	2 164 382	0,66		

Tabela 103.  
Leki zawierające topotecan

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	73,71	5 553	73,71		
<b>Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	147,42	2 916	73,71		
<b>Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	294,84	6 583	73,71	73,71	60,91
<b>Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	73,71	6 207	73,71		
<b>Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml</b>	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	294,84	10 972	73,71		

**Tabela 104.**  
**Leki zawierające paklitaksel**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	27,78	673	0,93		
<b>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	53,87	589 634	0,54		
<b>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	76,55	4 127	0,51		
<b>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	153,09	2 208 076	0,51		
<b>Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	272,16	2 103 210	0,45		
<b>Paclitaxel Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg</b>	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	34,02	73 009	1,13	0,77	0,37
<b>Paclitaxel Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg</b>	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	113,40	1 254 537	1,13		
<b>Paclitaxel Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg</b>	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	153,09	360 918	1,02		
<b>Paclitaxel Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg</b>	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	340,20	7 774 250	1,13		
<b>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	15,31	70 891	0,51		
<b>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	51,03	1 727 943	0,51		

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	153,09	2 663 831	0,51		
<b>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	76,55	101 330	0,51		
<b>Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml</b>	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	272,16	2 394 694	0,45		

Tabela 105.  
Leki zawierające fluorouracyl

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml</b>	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	75,98	185 113 648	0,02		
<b>5 Fluorouracil – Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg</b>	1 fiol.a 20 ml	5909990450633	15,30	7 460 624	0,02		
<b>Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	15,19	3 611 001	0,02		
<b>Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	7,94	341 427	0,02	0,01	0,01
<b>Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	75,98	280 775 477	0,02		
<b>Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,17	40 785	0,01		
<b>Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	6,35	490 459	0,01		



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	12,71	4 063 798	0,01		
<b>Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml</b>	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	63,50	61 385 542	0,01		

Tabela 106.  
Leki zawierające ifosfamid

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg DGL [zł] 04.2018 - 03.2019
<b>Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g</b>	1 fiol.	5909990241118	126,44	10 644 156	0,13		
<b>Holoxan proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g</b>	1 fiol.	5909990241217	228,50	34 702 116	0,11	0,12	0,11

Tabela 107.  
Leki zawierające menseę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [liczba mg] 04.2018-03.2019	Średnia cena za mg wg OBW MZ [zł]	Średni ważony koszt za mg wg OBW MZ [zł]	Koszt za mg wg DGL [zł] 01-12.2019
<b>Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml</b>	15 amp.a 4 ml	5909990265831	157,63	64 061 160	0,03		
<b>Uromitexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml</b>	15 amp.a 4 ml	5909991392086	157,63	0	0,03	0,03	0,03