



***Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl)
w skojarzeniu z bewacyzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z przerzutowym rakiem jelita grubego***

Kwiecień 2024

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

SERVIER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Burakowska 14
01-066 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska
www.econmed.eu

Autorzy:

██████████
██████████████████
████████████████████
██████████

Data zakończenia opracowania:

Kwiecień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

1.	Streszczenie	7
2.	Cel opracowania	10
3.	Problem decyzyjny	13
3.1.	Schemat PICO.....	13
3.2.	Wnioskowane zmiany w warunkach finansowania ze środków publicznych.....	13
4.	Metodyka analizy ekonomicznej	17
4.1.	Strategia analityczna	17
4.2.	Technika analityczna	17
4.3.	Perspektywa analizy	18
4.4.	Horyzont czasowy.....	18
4.5.	Dyskontowanie	18
4.6.	Próg opłacalności stosowania technologii medycznych	18
4.7.	Struktura modelu ekonomicznego.....	19
4.8.	Parametry kliniczne	20
5.	Modelowanie	22
5.1.	Główne założenia modelu.....	22
5.2.	Parametry modelu	23
5.2.1.	Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu	23
5.2.2.	Przeżycie całkowite (OS).....	26
5.2.3.	Czas wolny od progresji choroby (PFS).....	31
5.2.4.	Czas leczenia (ToT)	35
5.2.5.	Użyteczności stanów zdrowia.....	41
5.2.6.	Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 43	
5.2.7.	Obniżenie użyteczności związane z wiekiem.....	43
6.	Koszty	45
6.1.	Koszt zastosowania leków	45
6.2.	Koszt realizacji programu lekowego.....	51
6.3.	Koszt podania bewacyzumabu	52
6.4.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	54
6.5.	Koszt opieki paliatywnej po progresji choroby.....	55
6.6.	Koszty opieki terminalnej	55
7.	Walidacja modelu	57

8.	Założenia analizy wrażliwości	59
8.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA).....	59
8.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	61
9.	Wyniki analizy ekonomicznej	62
9.1.	Analiza podstawowa	62
9.2.	Analiza wrażliwości.....	65
9.2.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	65
9.2.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	70
10.	Ograniczenia modelu ekonomicznego	74
11.	Dyskusja	75
12.	Wnioski końcowe	78
13.	Załączniki	79
13.1.	Załącznik 1 – Przegląd systematyczny	79
13.1.1.	Użyteczności stanów zdrowia.....	79
13.1.2.	Analizy ekonomiczne.....	83
13.2.	Załącznik 2 – Zgony z przyczyn naturalnych.....	85
13.3.	Załącznik 3 – Wskaźniki cen (kwartalne)	86
13.4.	Załącznik 4 – Zestawienie parametrów analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem	87
14.	Bibliografia	91
15.	Spis tabel	95
16.	Spis diagramów i wykresów	97

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AE / Aes	Zdarzenie/Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AFT	Przyspieszenie czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. <i>acceleration failure time</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>),
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical code</i>)
B.4	Program lekowy: Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
BEW	Bewacyzumab
BIC	Bayesowskie kryterium Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSA	Powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IS	Udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
IS 2+	Dwa lub więcej kolejnych udarów mózgu
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LCHP	Wykres zlogarytmizowanego skumulowanego hazardu (ang. <i>log-cumulative hazard plot</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	Brak progresji choroby (ang. <i>progression-free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PH	Proporcjonalność hazardów (ang. <i>proportional hazards</i>)
PICO	Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy

PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
Q-Q	Wykres kwantylowy (ang. <i>quantile-quantile</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RJG	Rak jelita grubego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
r.ż.	Rok życia
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
tab. powl.	Tabletki powlekane
ToT	Czas trwania leczenia (ang. <i>time of treatment</i>)
T/T	Triflurydyna/typiracyl
WTP	Próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych triflurydyny i typiracylu (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w ramach istniejącego programu lekowego

B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20).

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

Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna opiera się na dostarczonym przez wnioskodawcę modelu w programie Microsoft Excel®, dostosowanym do warunków polskich w obszarach: lokalnych danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy opłacalności kosztowej.

Analizę typu koszty-użyteczność, przeprowadzono w 15 letnim horyzoncie czasowym (przyjęto cykle długości 7 dni), z perspektywy płatnika publicznego (perspektywa wspólna tożsama z perspektywą płatnika) uwzględniając wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów zdrowotnych 3,5%.

PICO

Populacja: Dorosli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod

Interwencja: Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem (T/T+BEW)

Komparator: Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w monoterapii (T/T)

Wyniki zdrowotne: Lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo: lata życia (LY) i lata życia wolne od progresji choroby (PFS). Wszystkie wyniki przedstawiono także w przeliczeniu na miesiące.

Struktura modelu

Przygotowany model obejmuje trzy stany zdrowia: „wolny od progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon”. Przyjęta struktura opiera się na kluczowych pierwszo- i drugorzędowych punktach końcowych z badania SUNLIGHT dotyczących OS

i PFS oraz jest zgodna z innymi modelami dla tożsamego wskazania ocenianymi przez AOTMiT.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „wolnym od progresji choroby” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby” albo „zgon” albo pozostać w stanie „bez progresji”. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, pacjent może pozostać w stanie „progresja choroby” bądź przejść do stanu „zgon”.

W celu jak najlepszego odzwierciedlenia polskiej praktyki klinicznej modelowanie odbywa się osobno dla populacji bez wcześniejszego ekspozycji na bewacyzumab oraz dla pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem, a następnie wyniki ważone są zgodnie z proporcją pacjentów w ww. populacjach.

Kluczowe założenia modelu

Bazując na danych z poziomu pacjenta do krzywych: przeżycia całkowitego (OS), czasu bez progresji choroby (PFS) i czasu leczenia (ToT) dla każdego ramienia dopasowano indywidualne krzywe parametryczne.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania SUNLIGHT, założono, przy tym, że wskaźniki użyteczności będą miały te same wartości bez względu na rodzaj leczenia.

Pacjenci po zakończeniu leczenia T/T+BEW oraz T/T nie będą kontynuować leczenia aktywnego.

Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, wcześniejsze zastosowanie leczenia bewacyzumabem) zaczerpnięto z opracowania AOTMiT dot. kompleksowej reorganizacji zapisów PL B.4 i rozszerzenia wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego. Natomiast wagę zaczerpnięto z badania SUNLIGHT z uwagi na brak danych dla polskiej populacji chorych z rakiem jelita grubego.

Analiza kosztów obejmowała koszty zastosowania leków: triflurydyny/typiracylu, w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i wydaniem leku w ramach programu lekowego B.4; koszty bewacyzumabu, obejmujące koszty leku oraz koszty podania chemioterapii; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej oraz terminalnej.

Przedstawienie wyników

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) zastępując terapię triflurydyny/typiracylu leczeniem z udziałem skojarzenia triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem. Dodatkowo przedstawiono wyniki przy

uwzględnieniu efektu zdrowotnego w postaci lat życia (LY) oraz miesięcy życia.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Zgodnie z Minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy HTA przedmiotowe analizy przeprowadzono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), jak i bez uwzględnienia RSS.

W ramach analizy podstawowej oraz dla każdego parametru deterministycznej analizy wrażliwości oszacowano cenę zbytu netto triflurydyny/typiracylu, przy której ICUR równy jest progowi opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce (190 380 zł).

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazały, że zastosowanie T/T+BEW jest strategią efektywną kosztowo.

Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dla interwencji wynosił [REDACTED] zł/QALY oraz 110 251 zł/QALY, odpowiednio dla wariantu z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy ekonomicznej (z uwzględnieniem RSS) wskazują ponadto, że największą część kosztów dla rozważanych interwencji stanowią koszty leków T/T [REDACTED]+ BEW [REDACTED] oraz T/T w monoterapii [REDACTED], odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora.

Wzrost kosztów dla porównania interwencja vs komparator obserwuje się we wszystkich kategoriach poza kosztami opieki terminalnej, co wynika z wydłużenia leczenia w programie lekowym oraz dłuższego przeżycia chorych w ramieniu interwencji.

Niezdyskontowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T/T+BEW wynoszą 1,65 lat, czyli niemal 20 miesięcy, czyli o niemal 8 miesięcy i 67% więcej niż w grupie monoterapii T/T (11,9 mies.)

Odnotowane lata życia przed progresją choroby w ramieniu interwencji są ponad dwukrotnie większe niż w ramieniu komparatora (0,74 vs 0,32, co w przeliczeniu na miesiące daje 7,9 vs 3,8 miesięcy).

Wyniki DSA wykazały dużą stabilność uzyskanych w analizie podstawowej wyników. Dla wszystkich rozważanych parametrów DSA skojarzenie T/T+BEW pozostało strategią droższą i jednocześnie skuteczniejszą od komparatora. Ponadto wnioskowana interwencja dla wszystkich rozważanych parametrów pozostaje strategią kosztowo efektywną (ICUR poniżej progów opłacalności) zarówno w wariacie bez, jak i z RSS.

Wyniki PSA w postaci wykresu rozrzutu wskazują na użyteczność kosztową T/T+BEW (wszystkie symulacje w postaci ICUR przyjmują wartość nieprzekraczającą progów opłacalności). Krzywa akceptowalności wskazuje, że dla progów opłacalności równego [REDACTED] zł/QALY (bez RSS: 116 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej interwencji jest bliskie 100%. Dlatego z dużym stopniem pewności uzyskany wynik będzie poniżej aktualnego progów opłacalności w Polsce.

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF i anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod w ramach

programu lekowego B.4 jest strategią opłacalną kosztowo, gdzie współczynnik ICUR [REDACTED] ustawowego progów opłacalności. Wyniki analizy wrażliwości (zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej) z prawdopodobieństwem bliskim 100% wskazują, że wyniki pozostaną kosztowo-efektywne, tj. współczynnik ICUR znajduje się poniżej progów opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wyniki analizy wskazują, że leczenie triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem zapewnia znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, dla których nie ma już dostępnych efektywnych opcji leczenia. Potwierdza to, że stosowanie skojarzenia T/T+BEW może przynieść istotne korzyści kliniczne, poprawiając jakość i długość życia chorych. Ponadto, uwzględniając efektywność kosztową, można stwierdzić, że koszty związane z terapią są uzasadnione w kontekście osiągniętych korzyści zdrowotnych, co podkreśla znaczenie tego leczenia

dla populacji pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi.

Dodatkowo, należy zauważyć, że zarówno triflurydyna/typiracyl jak i bewacyzumab są już dostępne w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego w warunkach polskich, a ośrodki oraz specjaliści posiadają doświadczenie w ich stosowaniu. Dzięki temu, leczenie skojarzone T/T+BEW nie będzie stanowić dodatkowego obciążenia dla organizacji ochrony zdrowia. Jednocześnie nowa opcja leczenia może być dostosowana do indywidualnych potrzeb oraz charakterystyki pacjentów onkologicznych.

2. Cel opracowania

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych triflurydyny i typiracylu (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (RJG) w ramach istniejącego programu lekowego B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20).

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

Kontekst analizy

Kluczowe dane dotyczące historii przebiegu procesu rejestracji nowego wskazania dla leku Lonsurf, w skojarzeniu z bewacyzumabem (w kontekście prac Rady Przejrzystości nad zasadnością wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4.) są następujące:

- 4 maja 2023 r. w *New England Journal of Medicine* został opublikowany raport z próby klinicznej SUNLIGHT. Wyniki badania wykazały istotny statystycznie i znaczący klinicznie wpływ dodania bewacyzumabu (BEW) do leczenia triflurydyną/typiracylem (T/T) chorych w trzeciej linii przerzutowego raka jelita grubego. Mediana przeżycia całkowitego OS wyniosła 10,8 miesięcy w grupie T/T+BEW vs 7,5 miesięcy w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy poziomie istotności $P < 0,001$;
- W lipcu 2023 r. terapia skojarzona triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem (T/T+BEW) została umieszczona w wytycznych leczenia przerzutowego raka jelita grubego ESMO z najwyższym poziomem dowodów naukowych [I; A], jako rekomendowany standard leczenia w trzeciej i dalszych liniach, niezależnie od obecności mutacji RAS i BRAF. Co istotne, leczenie skojarzone T/T+BEW otrzymało 4 punkty w skali *Magnitude of Clinical Benefit Scale* ESMO – należy wskazać, że żadna technologia wymieniana w wytycznych ESMO dla CRC nie posiada wyższej punktacji MCBS;
- 26 lipca 2023 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą skojarzenie leku Lonsurf® z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego;
- Obowiązujący na dzień wydania przez Komisję Europejską decyzji w sprawie terapii skojarzonej opis programu lekowego B.4, nie wykluczał możliwości zastosowania triflurydyny z typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie

określono czy połączenie T/T może zostać zastosowane wyłącznie w monoterapii czy też w kombinacji z innym lekiem;

- Dnia 26 lipca 2023 r. ukazał się protokół nr 29/2023 z posiedzenia Rady Przejrzystości AOTMiT z dnia 24 lipca 2023 r., na którym Rada Przejrzystości obradowała w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4, a także w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowej treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM. W obu przypadkach opinie Rady były pozytywne. Zaproponowane zmiany w treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM miały na celu poszerzenie dostępności leczenia bewacyzumabem u chorych z nowotworem złośliwym jelita grubego (C18), zgięcia esiczo–odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), poprzez odejście od wskazanych aktualnie schematów, stanu sprawności oraz ograniczenia dostępności dla pacjentów wolnych od przerzutów w OUN. Zaproponowane brzmienie odnosiło się jednak wyłącznie do wskazań rejestracyjnych bewacyzumabu. Zarówno analitycy Agencji, jak i Rada Przejrzystości przygotowując swoje stanowisko (opinię wydano z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023; data ukończenia: 19.07.2023 r.) nie mogli uwzględnić terapii skojarzonej T/T+BEW w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, ze względu na fakt, iż posiedzenie Rady miało miejsce przed formalnym zatwierdzeniem wskazania przez Komisję Europejską. Ostatecznie, leczenie skojarzone T/T+BEW nie zostało uwzględnione przez Ministerstwo Zdrowia w ramach kompleksowych zmian w zakresie finansowania terapii w mCRC wprowadzonych od 1 listopada 2023 r., tj. zmian w opisie programu lekowego B.4 oraz w katalogu chemioterapii (załącznik C.82.c);

[Redacted text block]

- Przeszkodą w sfinansowaniu przez płatnika publicznego skojarzenia T/T+BEW zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz statusem rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf, pomimo złożenia przez podmiot odpowiedzialny stosownego wniosku o objęcie refundacją, pozostaną dalej zapisy Załącznika C.82.c określające warunki refundacji bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Ograniczenie stanowią w tym wypadku w szczególności warunki stosowania BEW wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę, a także

możliwość zastosowania BEW tylko w jednej, wybranej linii leczenia. Udostępnienie pacjentom przedmiotowej terapii wymaga zatem wprowadzenia zmian w zapisach załącznika C.82.c polegających na dodaniu kolejnego możliwego skojarzenia (T/T+BEW) oraz usunięcia ograniczenia zastosowania BEW jedynie do jednej, wybranej linii leczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Schemat PICO

Kontekst kliniczny badanej technologii określono w oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD) [1] wykorzystując schemat PICO:

- **P** Populacja, w której dana interwencja będzie zastosowana
- **I** Wnioskowana interwencja
- **C** Komparatory
- **O** Efekty (wyniki) zdrowotne

Wybór parametrów obejmujących populację, interwencję oraz komparatory szczegółowo opisano i uzasadniono w toku analizy problemu decyzyjnego (APD), a podsumowanie zamieszczono poniżej (Tabela 1). Natomiast wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej obejmują standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: liczbę uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY) oraz dodatkowo liczbę uzyskanych lat życia (ang. *life years*, LY) i lat wolnych od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Powyższe parametry przedstawiono w postaci uśrednionych wartości w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wyniki zdrowotne przedstawiono ponadto w przeliczeniu na miesiąc.

Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO dla analizy ekonomicznej

Parametr	Opis
Populacja P - <i>population</i>	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF i anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod
Interwencja I - <i>intervention</i>	Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem
Komparator C - <i>comparator</i>	Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w monoterapii
Wyniki zdrowotne O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none">• Lata życia skorygowane o jakość (QALY)• Dodatkowo: lata życia (LY) i lata życia wolne od progresji choroby (PFS)

3.2. Wnioskowane zmiany w warunkach finansowania ze środków publicznych

Produkt leczniczy Lonsurf® podawany doustnie jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, u dorosłych pacjentów w drugiej albo kolejnych liniach¹ chemioterapii po udokumentowanej

¹ Linie chemioterapii odnoszą się do linii leczenia w ramach programu lekowego B.4 [2]

nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF oraz anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii natomiast nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydną z tipiracylem z powodu RJG. Produkt Lonsurf finansowany jest w ramach listy B. *Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego*, dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach grupy limitowej: 1196.0, *Trifluridyna, tipiracil*. Finansowaniem objęte są cztery reprezentacje leku w dawkach 15+6,14 mg oraz 20+8,19 mg w opakowaniach zawierających 20 lub 60 tabletek powlekanych. [3]

Wnioskowane jest rozszerzenie warunków refundacyjnych dla produktu Lonsurf o zastosowanie w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w ramach istniejącego programu lekowego B.4.

Bewacyzumab w populacji pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego jest obecnie refundowany w ramach katalogu chemioterapii – załącznik C.82.c do obwieszczenia MZ. BEW stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania. Leczenie stosuje się do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia. [3]

Obecne zapisy programu lekowego B.4 nie ograniczają zastosowania triflurydną z tipiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie określono czy T/T ma być użyty jako monoterapia czy też w skojarzeniu z innym lekiem. Przeszkodą w finansowaniu wnioskowanego skojarzenia są zapisy Załącznika C.82.c określające warunki finansowania bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Przede wszystkim ograniczenie stanowią warunki stosowania BEW (1) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę oraz (2) w jednej, wybranej linii leczenia.

Badanie kliniczne SUNLIGHT potwierdziło skuteczność schematu T/T+BEW niezależnie od wcześniejszego leczenia bewacyzumabem [4]. Dlatego konieczne są zmiany w warunkach refundacji bewacyzumabu, pozwalające na zastosowanie go w połączeniu z T/T również w sytuacji użycia BEW w jednej z wcześniejszych linii leczenia.

Obowiązujący instrument dzielenia ryzyka polega na:

[REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji produktu Lonsurf® w skojarzeniu z bewacyzumabem (ceny urzędowe, grupa limitowa, poziom odpłatności, instrument dzielenia ryzyka) zestawia Tabela 2. Określone warunki nie odbiegają od obecnie obowiązujących przepisów i dotyczą opakowań leków, które obecnie są objęte refundacją.

Tabela 2. Warunki refundacji produktu Lonsurf®

Parametr		Opakowanie jednostkowe			
Substancja czynna	Trifluridyna, typiracil				
Dawka (trifluridyna + typiracil)	15+6,14 mg		20+8,19 mg		
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane				
Zawartość opakowania jednostkowego	20 tab. powl.	60 tab. powl.	20 tab. powl.	60 tab. powl.	
Numer GTIN	05901571320618	05901571320625	05901571320632	05901571320649	
Cena zbytu netto	2 120,98 zł	6 362,93 zł	2 827,97 zł	8 483,90 zł	
Urzędowa cena zbytu (uwzględnia 8% podatek VAT)	2 290,66 zł	6 871,96 zł	3 054,21 zł	9 162,61 zł	
Cena hurtowa (uwzględnia 6% marżę hurtową)	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł	
Grupa limitowa	1196.0, Trifluridyna, tipiracil				
DDD	Nie określono ¹				
Wysokość limitu finansowania	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł	
Poziom odpłatności	Bezpłatny				
Dopłata pacjenta	0,00 zł				
Kwota refundacji NFZ	2 428,10 zł	7 284,29 zł	3 237,46 zł	9 712,36 zł	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	██████████	██████████	██████████	██████████	

¹https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC59 (dostęp 30.11.2023), nie określono DDD z uwagi na bardzo indywidualne stosowanie oraz szeroki zakres dawek, uzależnionych od typu nowotworu i zaawansowania choroby nowotworowej
CHB – cena hurtowa brutto, DDD – zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

Dla produktów lekowych zawierających substancję czynną bewacyzumab i refundowanych w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu raka jelita grubego (C18-C20), refundacja skojarzenia T/T+BEW wiązała się będzie z koniecznością zmiany zapisów załącznika C.82.c

do Obwieszczenia MZ dot. listy leków refundowanych. Zmiany obejmować będą dodanie triflurydyny z typiracylem jako leku, z którym bewacyzumab może być stosowany w skojarzeniu oraz usunięcie zapisów, że BEW może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia (Tabela 3).

Tabela 3. Zmiana warunków refundacji bewacyzumabu w Załączniku C.82.c do Obwieszczenia MZ

Parametr	Załącznik C.82.c
Aktualny zapis	<p>Lek stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania IV (uogólnionym). Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia.</p> <p>Dawkowanie leku prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
Proponowane zmiany	<p>Lek stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę lub triflurydynę z typiracylem u pacjentów z nowotworem w stopniu zaawansowania IV (uogólnionym). Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia.</p> <p>Dawkowanie leku prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>

4. Metodyka analizy ekonomicznej

4.1. Strategia analityczna

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na modelu dostarczonej przez wnioskodawcę, a skonstruowanym w programie *Microsoft Excel*® i dostosowanym do warunków lokalnych poprzez oszacowanie i wprowadzeniu polskich danych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności. Ponadto, model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii, kosztów stanów zdrowotnych i działań niepożądanych).

W analizie wykorzystano koszty jednostkowe opcji lekowych (triflurydyna/typiracyl, bewacyzumab), koszty podania oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków w ramach programu lekowego i chemioterapii, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej i terminalnej nad pacjentem z chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności obejmowały przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas leczenia.

Dla wyników analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości (przeprowadzonej dla kluczowych parametrów) wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii – cena, przy której inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność jest równy wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [5].

4.2. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej zastosowanie triflurydyny/typiracylu, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalną wnioskowaną technologią – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w założonym horyzoncie czasowym.

Niniejszą analizę przeprowadzono uwzględniając polskie wytyczne HTA [6] oraz Minimalne wymagania jakie muszą spełnić analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [7].

4.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [6] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Oznacza to, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z prezentowanymi wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

4.4. Horyzont czasowy

Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 15 letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

4.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi [6], tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

4.6. Próg opłacalności stosowania technologii medycznych

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono progową cenę zbytu netto produktu leczniczego Lonsurf®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł) [5].

4.7. Struktura modelu ekonomicznego

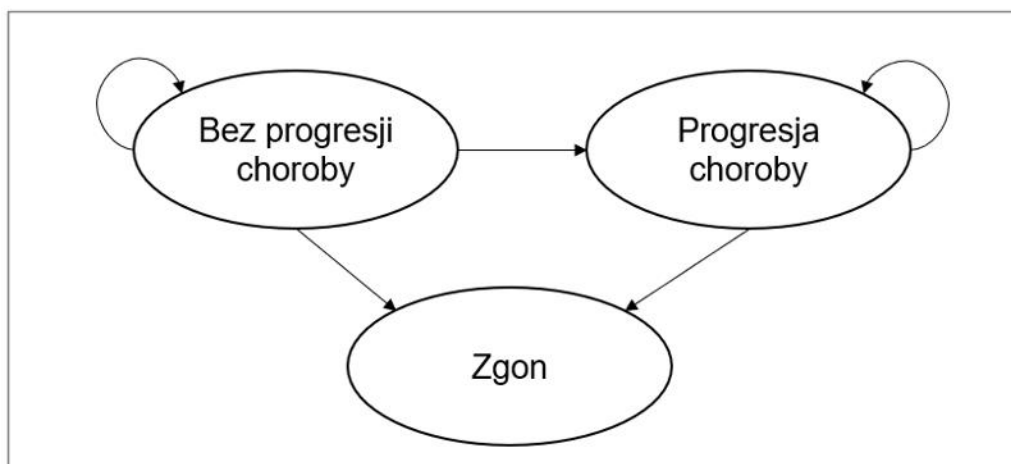
Przedstawiona poniżej struktura modelu jest zgodna z innymi modelami dla wskazania nowotwór jelita grubego ocenianymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [8,9,10].

Modelowane stany zdrowia

Przygotowany model *de novo* wykorzystuje analizę przeżycia PartSA (ang. *partitioned survival analysis*) o strukturze obejmującej trzy stany zdrowia: bez progresji, progresję choroby oraz zgon. Przyjęta struktura opiera się na kluczowych pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych z badania SUNLIGHT [4] dotyczących przeżycia całkowitego (ang. *overall survival, OS*) i PFS.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie „wolnym od progresji choroby” i w każdym cyklu mogą przejść do stanu „progresja choroby” albo „zgon” albo pozostać w stanie „bez progresji”. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, pacjent może pozostać w stanie „progresja choroby” bądź przejść do stanu „zgon” w każdym cyklu modelu. (Diagram 1)

Diagram 1. Struktura modelu



Rozkład pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia oparty jest na krzywych przeżycia (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i obliczany jest w sposób następujący:

- Bez progresji choroby = PFS
- Progresja choroby = OS – PFS

- Zgon = 1 – OS

Stan wolny od progresji choroby został zaprojektowany w celu uwzględnienia relatywnie wyższej jakości życia związanego ze stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQL), gdy choroba jest stabilna przed wystąpieniem progresji. Model uwzględnia więc zmiany w HRQL pomiędzy stanem wolnym od progresji choroby a stanem progresja choroby.

W modelu przyjęto cykl długości 7 dni, który na tyle krótki aby uwzględnić różne schematy dawkowania. Ze względu na krótką długość cyklu nie uwzględniono w procesie modelowania korekty połowy cyklu.

W celu jak najlepszego odzwierciedlenia polskiej praktyki klinicznej modelowanie odbywa się osobno dla populacji bez wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab (bez BEW) oraz dla pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem (po BEW), a następnie wyniki ważone są zgodnie z proporcją pacjentów bez BEW i po BEW. Należy zaznaczyć, że w badaniu SUNLIGHT ponad 70% pacjentów stosowało wcześniej BEW, a w Polsce takich pacjentów jest niespełna 36% (rozdz. 5.2.1). Jednocześnie obserwuje się zależność pomiędzy wcześniejszą ekspozycją na BEW a uzyskanym efektem zdrowotnym (rozdz. 4.8).

4.8. Parametry kliniczne

Podsumowując wyniki badania klinicznego SUNLIGHT [4], pacjenci leczeni terapią skojarzoną (T/T+BEW) osiągnęli istotnie dłuższą medianę czasu do progresji choroby w porównaniu do pacjentów leczonych monoterapią T/T. Różnica ta była istotna statystycznie, co sugeruje, że terapia skojarzona jest skuteczniejsza w kontrolowaniu progresji choroby u pacjentów objętych badaniem. Dodatkowo, mediana przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie otrzymującej interwencję w porównaniu do grupy kontrolnej, co również było istotne statystycznie. Te wyniki mają istotne znaczenie kliniczne i mogą wpłynąć na decyzje dotyczące leczenia pacjentów kwalifikujących się do terapii skojarzonej T/T+BEW.

Tabela 4. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) oraz drugorzędowego punktu końcowego (PFS) [4]

Parametr	Mediana OS, mies. (95%CI)		HR (95%CI)	p-value
	T/T+BEW (N=246)	T/T (N=246)		
OS	10,8 (9,4; 11,8)	7,5 (6,3; 8,6)	0,61 (0,49; 0,77)	< 0,001
PFS	5,6 (4,5; 5,9)	2,4 (2,1; 3,2)	0,44 (0,36; 0,54)	< 0,001

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę uwzględniał dane z poziomu pacjenta, a modelowanie opierało się na dopasowaniu krzywych przeżycia do wykresów Kaplana-

Meiera w poszczególnych populacjach pacjentów – uzależnionych od wcześniejszego zastosowania bewacyzumabu, dlatego szczegółowe informacje dotyczących skuteczności rozpatrywanej interwencji znajdują się w rozdziałach 5.2.2, 5.2.3.

5. Modelowanie

5.1. Główne założenia modelu

Do głównych założeń modelu należy zaliczyć:

- ✓ Analizę przeprowadzono w 15-letnim horyzoncie czasowym, aby odzwierciedlić maksymalny okres życia pacjenta, którego początkowy wiek wynosi 65 lat.
- ✓ W analizie przyjęto, że długość cyklu wynosi jeden tydzień (7 dni) i jest ona wystarczająco krótka, aby odzwierciedlić częstość występowania zdarzeń oraz dawkowania ocenianych terapii.
- ✓ Do krzywych OS, PFS i czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time of treatment*) dla każdego ramienia dopasowano indywidualne krzywe parametryczne, w oparciu o dostępne dane z poziomu pacjenta. Na podstawie wykresów log-skumulowanych hazardów autorzy modelu ocenili, że założenia proporcjonalnego hazardu zostały spełnione.
- ✓ Autorzy modelu globalnego przeprowadzili szeroko zakrojone analizy w celu zidentyfikowania odpowiednich krzywych przeżycia opisujących skuteczność każdego leczenia, zgodnie z wytycznymi NICE DSU [12]. Wpływ przyjętych danych na wynik analizy był testowany w ramach analizy wrażliwości.
- ✓ Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie badania SUNLIGHT. W analizie podstawowej przyjęto, że wskaźniki użyteczności będą miały te same wartości bez względu na rodzaj leczenia.
- ✓ W analizie założono, że pacjenci po zakończeniu leczenia triflurydyną/typiracylem nie będą kontynuować leczenia aktywnego. Jak wskazują wyniki opracowania AOTMiT [2] w przeważającej większości przypadków terapia T/T było ostatnią linią leczenia (jedynie 4 z 4 379 pacjentów stosowało kolejną linię leczenia).
- ✓ Koszty podania triflurydyny/typiracylu w programie B.4 oraz bewacyzumabu zaczerpnięto z opracowania AOTMiT [2], zaktualizowane o wzrost wyceny punktu za świadczenia zdrowotne w 2024 r.
- ✓ Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT odpowiednio na poziomie 5% i 3,5%.
- ✓ Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, wcześniejsze zastosowanie leczenia bewacyzumabem) zaczerpnięto z opracowania AOTMiT [2] dot. kompleksowej rearanżacji zapisów PL B.4 i rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu raka jelita grubego. Natomiast wagę zaczerpnięto z badania SUNLIGHT [4] z uwagi na brak danych dla polskiej populacji chorych z rakiem jelita grubego.

- ✓ W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z rakiem jelita grubego, obejmujące następujące koszty:
 - Koszty zastosowania leków:
 - Koszt triflurydyny/typiracylu (produkt Lonsurf®), w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i wydaniem leku w ramach programu lekowego B.4;
 - Koszty bewacyzumabu, obejmujące koszty leku oraz koszty podania chemioterapii;
 - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
 - Koszty opieki paliatywnej;
 - Koszt opieki terminalnej.

5.2. Parametry modelu

5.2.1. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu

Charakterystykę wyjściową stanowią takie parametry, jak wiek startowy, odsetek kobiet, powierzchnia ciała i waga pacjentów. Dane o wieku oraz płci polskich pacjentów objętych leczeniem triflurydyną/typiracylem w programie B.4 zaczerpnięto z opracowania AOTMiT [2]. Wiek pacjentów leczonych wyznaczono na ponad 65 lat, natomiast kobiety stanowią niemal 40% całkowitej populacji pacjentów. W analizie podstawowej przyjęto ponadto powierzchnię ciała i wagę pacjentów z badania klinicznego SUNLIGHT [4]. Dane dotyczące wagi i powierzchni ciała pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w Polsce nie są dostępne.

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa populacji

Parametr	Wartość średnia	Referencja
Wiek (lata)	65,43	AOTMiT [2]
Płeć – kobiety	39,99%	
Waga (kg)	74	SUNLIGHT [4]
Powierzchnia ciała (m ²)	1,83*	

*uwzględniono w ramach analizy wrażliwości

Ważnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia jest fakt wcześniejszego stosowania terapii bewacyzumabem. Niezależnie od wcześniejszego leczenia zastosowanie skojarzenia T/T+BEW jest opcją bardziej skuteczną niż zastosowanie wyłącznie T/T (zobacz rozdz. 4.8). Jednak numerycznie większy efekt leczenia uzyskuje się w populacji, która wcześniej nie była leczona bewacyzumabem. Wyniki uzyskane w procesie modelowania uzależnione będą od lokalnej charakterystyki pacjentów w tym zakresie. Dlatego zwrócono się do NFZ z prośbą o udostępnienie informacji publicznej na temat pacjentów leczonych w 2023

r. produktem Lonsurf® i ich historii stosowania bewacyzumabu. Jednak NFZ odmówił przekazania wnioskowanych danych powołując się na ich charakter (dane prywatne) oraz brak istotnego pożytku publicznego (pełna korespondencja dołączona została do piśmiennictwa [13]).

Niemniej jednak, dokładnych informacji o zastosowaniu leków z programu B.4 oraz załącznika chemioterapii C.82.c dostarcza aktualne opracowanie AOMIT „Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa rearanżacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG” [2]. Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez analityków AOTMiT na danych do 10.2022 w PL B.4 pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem było łącznie 4 379, 1 460 w 1. linii², 2 263 w 2. linii, 654 w 3. linii oraz 2 pacjentów w 4. linii leczenia.

Tabela 6. T/T w poszczególnych liniach leczenia i schematy stosowane bezpośrednio przed T/T [2]

Linia leczenia T/T*	Liczba pacjentów leczonych T/T	Liczba pacjentów – schematy stosowane bezpośrednio przed T/T			
		BEW	AFL	CET	PAN
1. linia	1 460	-	-	-	-
2. linia	2 263	1 033	273	561	396
3. linia	654	343	106**	53	152
4. linia	2	0	0	0	2

AFL – aflibercept, BEW – bewacyzumab, CET – cetuksymab, PAN – panitumumab, T/T – triflurydyna/typiracyl

*oznacza linię leczenia w programie lekowym B.4, ** w analizie AOTMiT podano wartość 160, wydaje się jednak, że jest to omyłka pisarska, ponieważ pozostałe dane (np. wartości sumaryczne) wskazują na wartość 106

Raport AOTMiT wskazuje ilu pacjentów stosowało BEW (oraz inne schematy) bezpośrednio przed leczeniem T/T (Tabela 6), nie podano natomiast ilu pacjentów leczonych w 3. i 4. linii T/T stosowało BEW odpowiednio w 1. lub w 1. albo 2. linii leczenia. Poniżej zaprezentowano kolejne, możliwe linie leczenia przed zastosowaniem T/T odpowiednio w 3. i 4. linii leczenia (pokazano również schematy, w których BEW stosowany jest bezpośrednio przed T/T).

Tabela 7. Linie leczenia przed zastosowaniem T/T zawierające bewacyzumab [2]

T/T w 3. linii leczenia		T/T w 4. linii leczenia		
1. linia	2. linia	1. linia	2. linia	3. linia
BEW	AFL	ALF lub CET	BEW	PAN
BEW	CET	BEW	CET	PAN
BEW	PAN	-	-	-
ALF lub CET lub PAN	BEW*	-	-	-

AFL – aflibercept, BEW – bewacyzumab, CET – cetuksymab, PAN – panitumumab, T/T – triflurydyna/typiracyl, *BEW bezpośrednio przed T/T (1 033 pacjentów).

² Linie określone w opracowaniu AOTMiT oznaczają linie w programie lekowym, niezależnie od wcześniej stosowanych schematów leczenia ani ich liczby.

W celu oszacowania ilu pacjentów stosowało BEW niebezpośrednio przed T/T oszacowano jaką część stanowili pacjenci leczeni bewacyzumabem w terapii stosowanej bezpośrednio przed T/T a następnie założono, że taki sam udział pacjentów z BEW utrzyma się podczas terapii triflurydyną/typiracylem. Zarówno przed leczeniem cetuksymabem, jak i panitumumabem większość (co najmniej 90%) pacjentów stosuje bewacyzumab, natomiast przed afliberceptem BEW stosuje zaledwie 2% chorych. W 3. linii leczenia panitumumab stosowało 5 pacjentów z czego 3 wcześniej leczonych było bewacyzumabem (Tabela 8). Pominęto pacjentów, którzy we wcześniejszej linii stosowali T/T (po 1 pacjencie przed schematem z PAN w 2. i 3. linii leczenia) z uwagi na fakt, iż nie mogliby dostać tego leczenia w żadnej z kolejnych linii.

Tabela 8. Udział BEW w schematach innych niż T/T

Schemat stosowany we wcześniejszej linii leczenia	2. linia			3.linia
	AFL	CET	PAN	PAN
AFL	-	15		0
BEW	4	352	954	3
CET	9	-	30	1*
PAN	228	8	-	-
Udział BEW	2%	94%	90%	100%

AFL – aflibercept, BEW – bewacyzumab, CET – cetuksymab, PAN – panitumumab, T/T – triflurydyna/typiracyl;

*przed CET w 2. linii bewacyzumab stosowało 94% pacjentów, dlatego tego pacjenta również uwzględniono jako stosującego z dużym prawdopodobieństwem BEW we wcześniejszej linii leczenia

Następnie liczbę pacjentów stosujących leczenie bewacyzumabem oszacowano jako liczbę pacjentów stosujących BEW bezpośrednio przed schematem T/T (Tabela 6) oraz jako iloczyn liczby pacjentów stosujących inne schematy bezpośrednio przed T/T i odsetka pacjentów stosujących bewacyzumab we wcześniejszych liniach leczenia. Przykładowo, dla 3. linii leczenia T/T oszacowano, że w 1 linii leczenia w programie lekowym bewacyzumab stosowało 188 chorych: $106 \times 2\% + 53 \times 94\% + 152 \times 90\%$, gdzie 106, 53 i 152 są liczbami pacjentów stosujących w 2. linii odpowiednio AFL, CET i PAN (Tabela 6), natomiast wartości procentowe to udział BEW w poszczególnych schematach (Tabela 8).

Tabela 9. Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem u pacjentów stosujących T/T

Linia leczenia	1. linia	2. linia	3. linia	4. linia	Łącznie
Liczba pacjentów na T/T	1 460	2 263	654	2	4 379
Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem					
1. linia	-	1 033	188	2*	1 566 (35,8%)
2. linia	-	-	343		

* nie określono, w której linii stosowano bewacyzumab, jednak z dużym prawdopodobieństwem wszyscy pacjenci stosujący T/T w 4. linii otrzymali wcześniej leczenie BEW

Z publikowanych przez AOTMiT danych wynika, że w warunkach polskich 35,8% (1 566 / 4 379) pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych na jakimś etapie schematem triflurydyna/typiracyl stosowało wcześniej bewacyzumab.

Odnaleziono także jedną publikację Koper 2023 [14], w ramach której autorzy przeanalizowali retrospektywnie dane 163 pacjentów, którzy otrzymali triflurydynę/typiracyl w trzeciej lub czwartej linii leczenia RJG. Chorzy leczeni byli w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w okresie od listopada 2019 do maja 2022 roku. Leczenie bewacyzumabem zastosowano we wcześniejszej linii leczenia u 50 pacjentów (tj. 30,7% chorych). Wydaje się zatem, że dane z pojedynczego ośrodka są spójne z danymi dla całego kraju.

W ramach analizy wrażliwości dane o wieku oraz płci zaczerpnięto z badania SUNLIGHT w podziale na pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem oraz chorych niestosujących wcześniej BEW. W analizie wrażliwości testowano również dane o wcześniejszym zastosowaniu BEW zaczerpnięte z publikacji Koper 2023 [14].

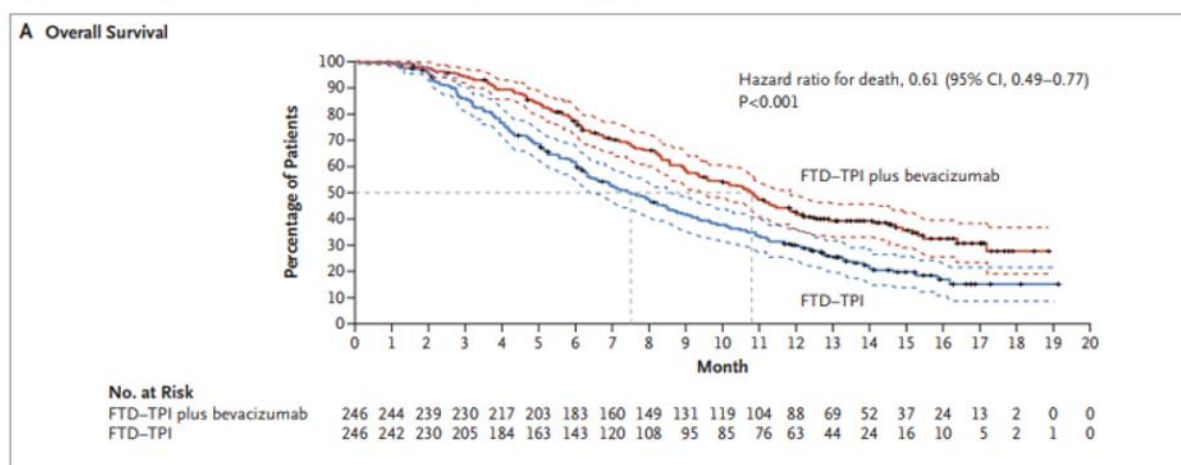
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa populacji – analiza wrażliwości

Parametr	Leczeni wcześniej BEW	Nieleczeni wcześniej BEW	Referencja
Wiek (lata)	61,43	62,33	SUNLIGHT [4]
Płeć (odsetek kobiet)	48,45%	46,72%	
Odsetek pacjentów, u których wcześniej zastosowano BEW	30,7%	69,3%	Koper 2023 [14]

5.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Zestawienie danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego z badania SUNLIGHT przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1). T/T w połączeniu z bewacyzumabem wiązało się ze statystycznie istotną i klinicznie istotną przewagą w odniesieniu do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu do monoterapii T/T – wskaźnik hazardu względnego (HR) wyniósł 0,61 (95% przedział ufności [ang. *confidence interval*, CI]: 0,49; 0,77; $p < 0,001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,8 miesiąca (95% CI: 9,36, 11,83) dla grupy otrzymującej T/T plus BEW w porównaniu do 7,5 miesiąca (95% CI: 6,34; 8,57) dla grupy otrzymującej T/T w monoterapii. Mimo iż, dane dotyczące przeżycia całkowitego są dojrzałe, konieczna była ekstrapolacja wyników, aby dostarczyć informacji do oszacowań kosztów i efektywności w dożywotnym horyzoncie analizy.

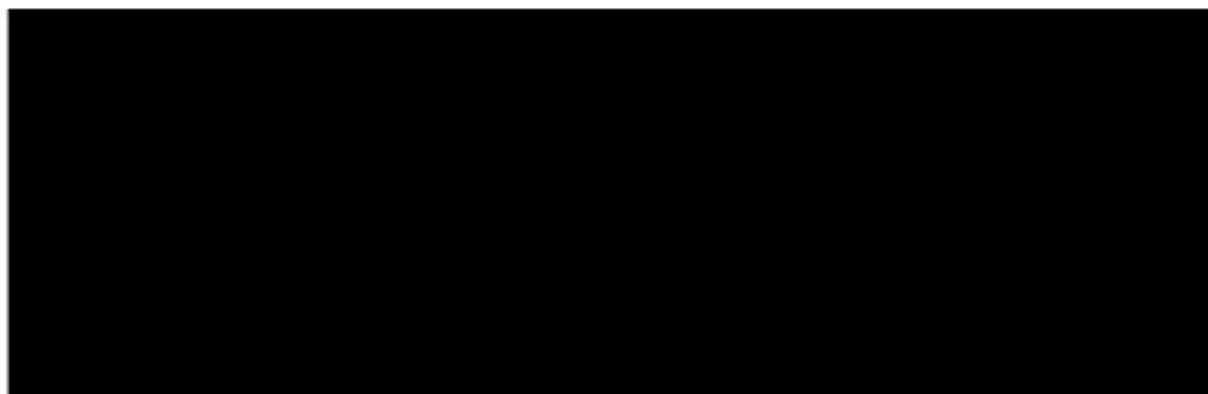
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera – OS (SUNLIGHT) [4]



FTD-TPI - triflurydyna/typiracyl, h, *hazard ratio for death* – hazard względny dla zgonu, *months* – miesiące, *no. at risk* – liczba pacjentów; *overall survival* – przeżycie całkowite, *percentage of patients* – odsetek pacjentów

Przed dopasowaniem parametrycznych modeli czasu przeżycia (ang. *parametric survival model*, PMS), wygenerowano wykresy zlogarytmizowanych skumulowanych hazardów (ang. *log-cumulative hazard plot*, LCHP) oraz kwantylowy (Q-Q) w celu wizualnej oceny, czy założenia dotyczące proporcjonalności hazardów (ang. *proportional hazards*, PH) i przyspieszenia czasu do wystąpienia zdarzenia (ang. *acceleration failure time*, AFT) są spełnione. Jeśli założenie PH zostanie spełnione, wykresy log-skumulowanego hazardu będą równoległe. Jeśli założenia modelu ASF są spełnione wykres Q-Q ma przebieg liniowy i zaczyna się w punkcie zerowym. Wykresy LCHP i Q-Q dla przeżycia całkowitego z badania SUNLIGHT (Wykres 2) wskazują, iż założenie dotyczące PH i AFT są spełnione. Test reszt Schoenfelda miał wartość prawdopodobieństwa $p = 0,09082$, co oznacza, że hipoteza zerowa dotycząca proporcjonalności hazardów nie mogła zostać odrzucona na poziomie ufności równym 95%, ale mogła zostać odrzucona na poziomie 90%. Pomimo to do danych dopasowano niezależne modele, z uwagi na dostępność danych z poziomu pacjenta dla każdego ramienia, a także ze względu na dojrzałość danych, czyli ich kompletność i wiarygodność. W oparciu o ocenę wizualną wykresów LCHP i Q-Q i wszelakie dowody wskazujące na różnice w kształcie i zachowaniu bazowego hazardu, przyjęto ten sam rozkład dla obu ramion leczenia.

Wykres 2. Wykresy LCHP i Q-Q – OS (SUNLIGHT)



S95005 - triflurydyna/typiracyl, months – miesiące, Time – czas, LCHP – wykres zlogarytmizowanych skumulowanych hazardów; Q-Q – wykres kwantylowy

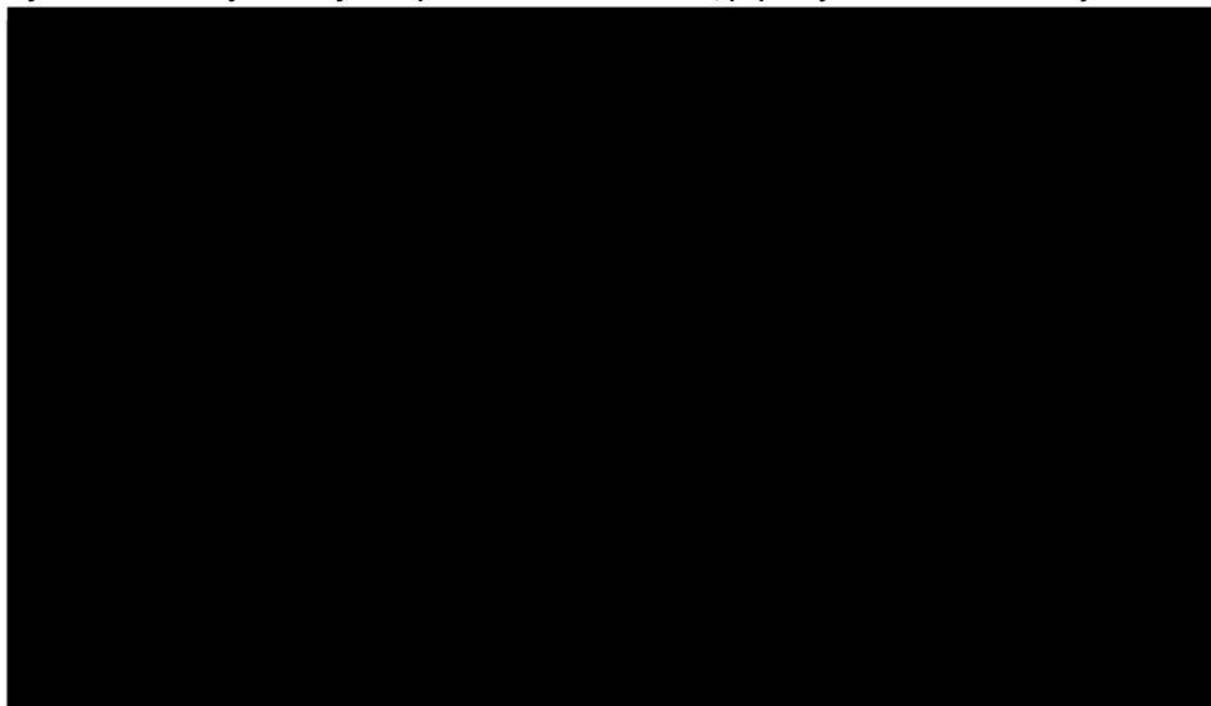
Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Na podstawie wyników AIC i BIC, rozkłady Weibullla i log-normalny (populacja nieleczona wcześniej BEW) oraz rozkłady log-logistyczny oraz log-normalny (populacji leczona wcześniej BEW) najlepiej dopasowały się odpowiednio do ramienia T/T+BEW oraz ramienia T/T. Większość rozkładów dała podobne dopasowanie do krzywych OS wg kryteriów AIC i BIC, dlatego też wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano również poprzez wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych (Wykres 3, Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6).

Tabela 11. Statystyczna ocena jakości dopasowania - OS

Parametryzacja	T/T+BEW		T/T	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Populacja nieleczona wcześniej bewacyzumabem				
Wykładnicza	255,0	257,3	328,2	330,4
Uogólniony gamma	249,2	255,9	321,3	328,0
Gompertz	248,6	253,1	325,6	330,1
Log-logistyczny	248,2	252,6	320,5	325,0
Log-normalny	248,1	252,5	319,4	323,8
Weibull	247,5	251,9	321,7	326,1
Populacja stosująca wcześniej bewacyzumab				
Wykładnicza	858,2	861,3	904,3	907,4
Uogólniony gamma	828,8	838,3	867,1	876,6
Gompertz	843,1	849,5	893,9	900,3
Log-logistyczny	822,5	828,8	867,8	874,2
Log-normalny	837,9	844,3	865,2	871,5
Weibull	829,2	835,5	878,3	884,6

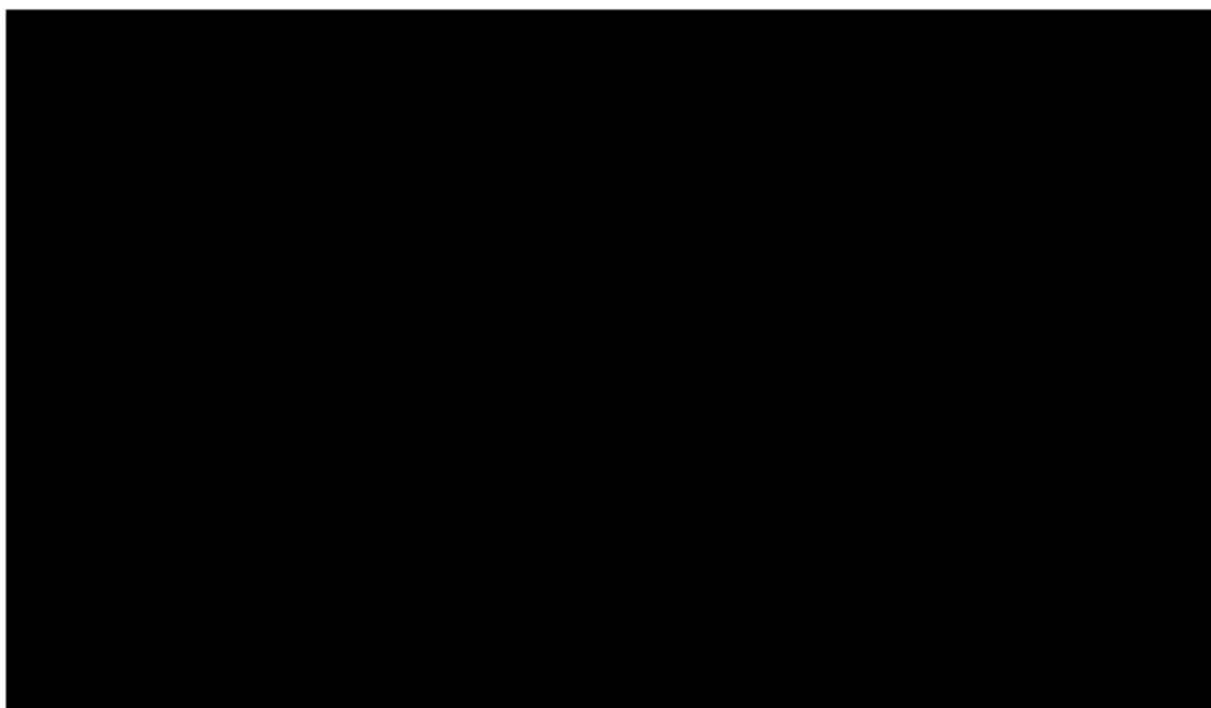
AIC - kryterium informacyjne Akaike, BEW – bewacyzumab, BIC - kryterium informacyjne Bayesa, T/T -triflurydyna/typiracyl

Wykres 3. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja nieleczona wcześniej BEW



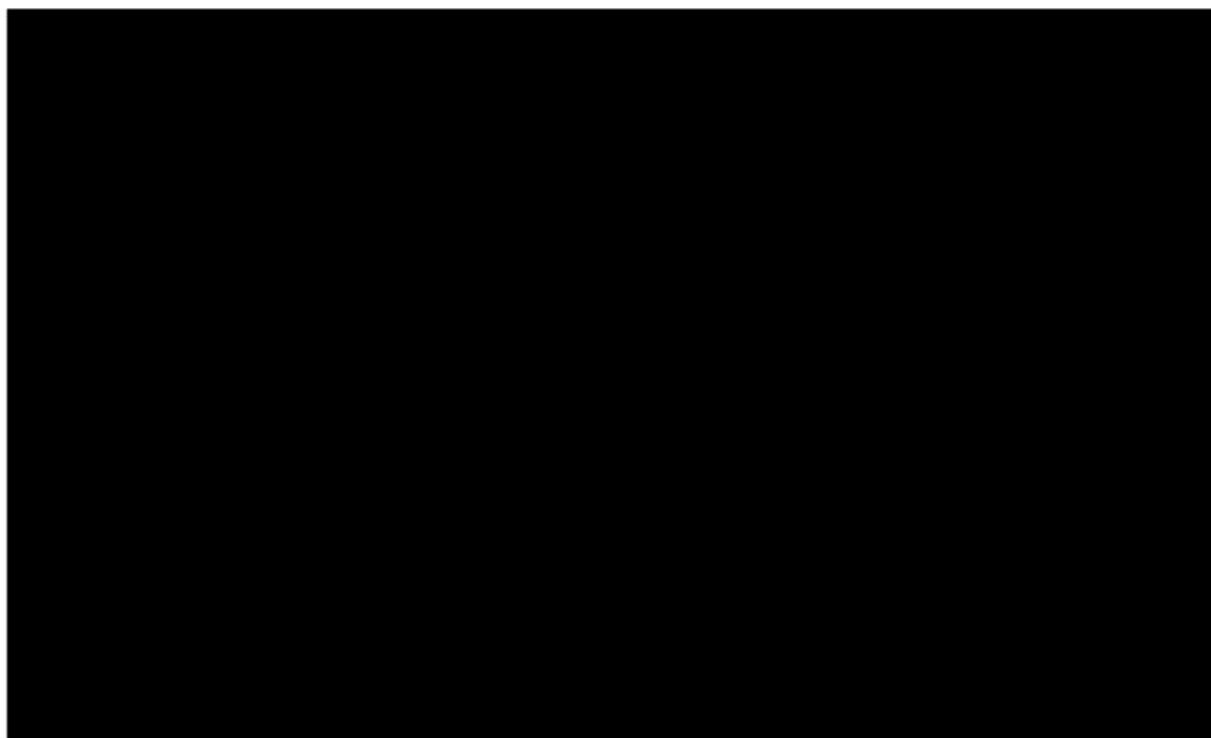
BEW – bewacyzumab, Exponential – rozkład wykładniczy, Gen Gamma – rozkład gamma uogólniony, KM – krzywa Kaplana-Meiera, OS – przeżycie całkowite, T/T -triflurydyna/typiracyl, Years – lata

Wykres 4. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW



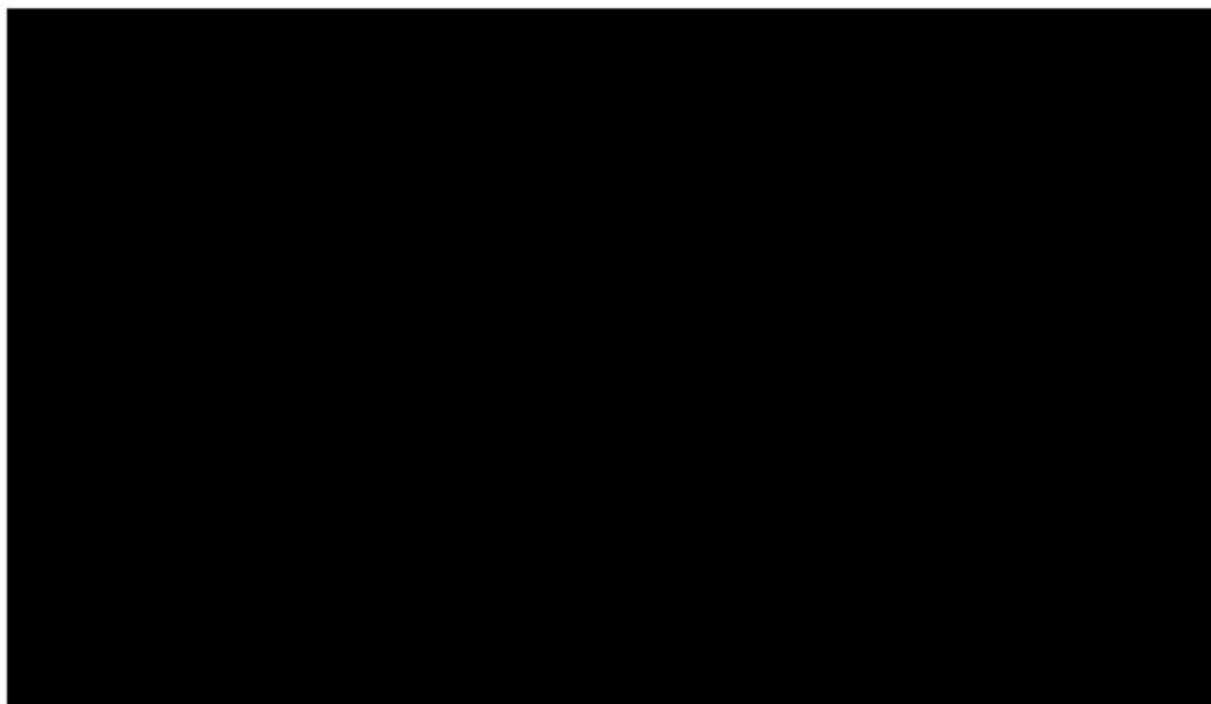
BEW – bewacyzumab, Exponential – rozkład wykładniczy, Gen Gamma – rozkład gamma uogólniony, KM – krzywa Kaplana-Meiera, OS – przeżycie całkowite, T/T -triflurydyna/typiracyl, Years – lata

Wykres 5. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, Exponential – rozkład wykładniczy, Gen Gamma – rozkład gamma uogólniony, KM – krzywa Kaplana-Meiera, OS – przeżycie całkowite, T/T -triflurydyna/typiracyl, Years – lata

Wykres 6. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, Exponential – rozkład wykładniczy, Gen Gamma – rozkład gamma uogólniony, KM – krzywa Kaplana-Meiera, OS – przeżycie całkowite, T/T -triflurydyna/typiracyl, Years – lata

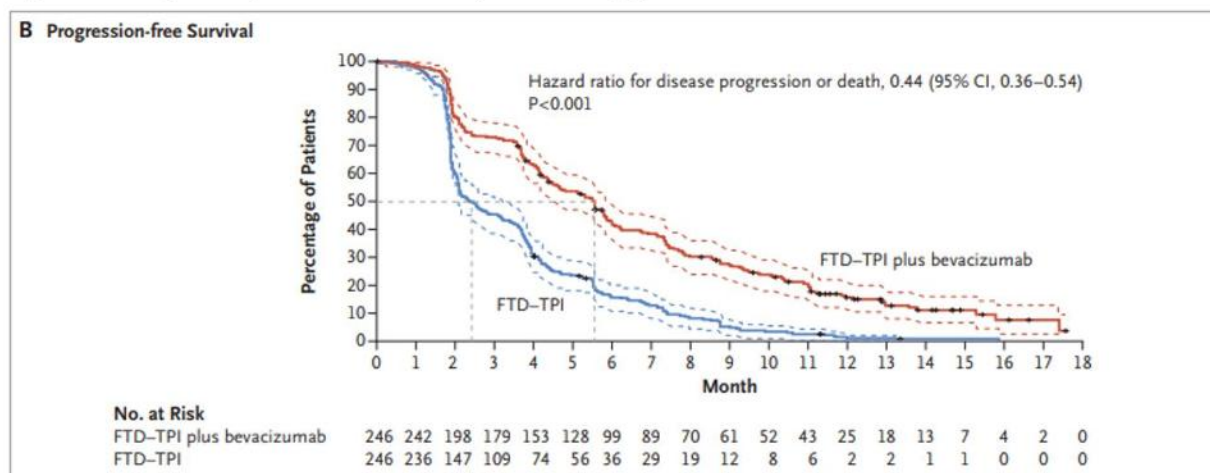
Z wyjątkiem rozkładu wykładniczego, pozostałe krzywe parametryczne są dobrze dopasowane do danych. Rozkłady log-logistyczny i log-normalne były jednymi z najlepiej dopasowanych statycznie i miały bardzo podobne wyniki w długim horyzoncie dla obu ramion leczenia.

Rozkład log-normalny i log-logistyczny zapewniają bardzo podobne dopasowanie wizualne dla T/T, natomiast dla terapii T/T+BEW gorsze dopasowanie ma rozkład log-normalny w porównaniu do rozkładu log-logistycznego. Kryteria AIC i BIC są znacznie niższe dla rozkładu log-logistycznego i log-normalnego odpowiednio dla ramienia T/T+BEW i T/T. Z uwagi na lepsze dopasowanie wizualne krzywej log-logistycznej dla T/T, a także równoważną istotność statyczną rozkładów log-logistycznego i log-normalnego, w ramach analizy podstawowej uwzględniono rozkład log-logistyczny.

5.2.3. Czas wolny od progresji choroby (PFS)

Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia bez progresji choroby z badania SUNLIGHT znajduje się na poniższym wykresie (Wykres 7). T/T w połączeniu z bewacyzumabem wiązało się ze statystycznie istotną poprawą PFS w porównaniu z monoterapią triflurydyną/typiracylem – oszacowany hazard względny wyniósł 0,44 (95% CI: 0,36; 0,54; $p < 0,001$). Mediana PFS wynosiła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,50; 5,88) dla grupy otrzymującej T/T+BEW w porównaniu do 2,4 miesiąca (95% CI: 2,07; 3,22) dla grupy otrzymującej T/T w monoterapii. Choć większość, aż 89,8% pacjentów doznało progresji choroby (krzywe Kaplana-Meiera są dość zaawansowane), konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji wyników, aby dostarczyć danych niezbędnych do oszacowań kosztów i efektów.

Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera – PFS (SUNLIGHT [4])

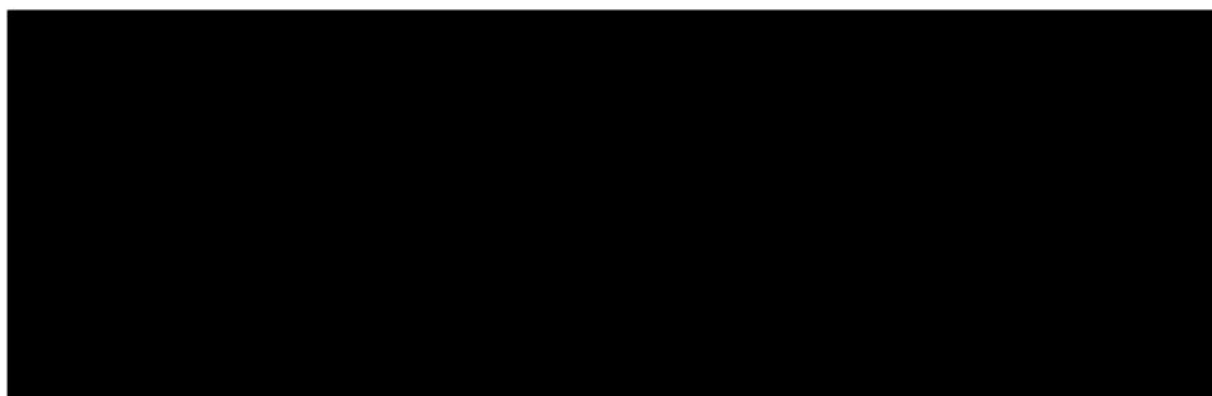


FTD-TPI - triflurydyna/typiracyl, hazard ratio for disease progression or death – hazard względny dla progresji choroby lub śmierci, month – miesiące, no. at risk – liczba pacjentów z PFS, progression free survival – przeżycie wolne od progresji choroby

Przed dopasowaniem parametrycznych modeli czasu przeżycia bez progresji (analogicznie jak dla OS) wygenerowano wykresy zlogarytmizowanych skumulowanych hazardów (LCHP) oraz kwantylowy (Q-Q) w celu wizualnej oceny, czy założenia dotyczące proporcjonalności ryzyka (PH) i przyspieszenia czasu do wystąpienia zdarzenia (AFT) są uzasadnione. Wykres 8 przedstawia wykresy LCHP i Q-Q dla czasu przeżycia bez progresji choroby z badania SUNLIGHT. Wskazują one, że założenia dotyczące PH i AFT są prawdopodobnie

uzasadnione. Test reszt Schoenfelda miał wartość prawdopodobieństwa $p = 0,5683$, co oznacza, że hipoteza zerowa dotycząca proporcjonalności ryzyka nie mogła zostać odrzucona na żadnym poziomie ufności. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku czasu przeżycia całkowitego (OS), do danych dopasowano niezależne modele ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta i stopnia zaawansowania danych.

Wykres 8. Wykresy LCHP i Q-Q – PFS (SUNLIGHT)



S95005 - triflurydyna/typiracyl, LCHP – wykres zlogarytmizowanych skumulowanych hazardów, *months* – miesiące, Q-Q – wykres kwantylowy, *time* – czas,

Statystyczną dokładność dopasowania wszystkich parametrycznych modeli przeżycia przedstawia Tabela 12. Na podstawie wyników AIC i BIC, modele Weibull i log-normalny (populacja bez wcześniejszego leczenia bewacyzumabem) oraz modele log-logistyczny i uogólniony gamma (populacja wcześniej leczona bewacyzumabem) były najlepiej dopasowane statystycznie odpowiednio do ramienia T/T+BEW oraz ramienia T/T. Niemniej jednak, większość modeli dobrze dopasowała się do danych, dlatego dokonano wizualnego porównania, aby wybrać ekstrapolację przypadku bazowego (Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11, Wykres 12).

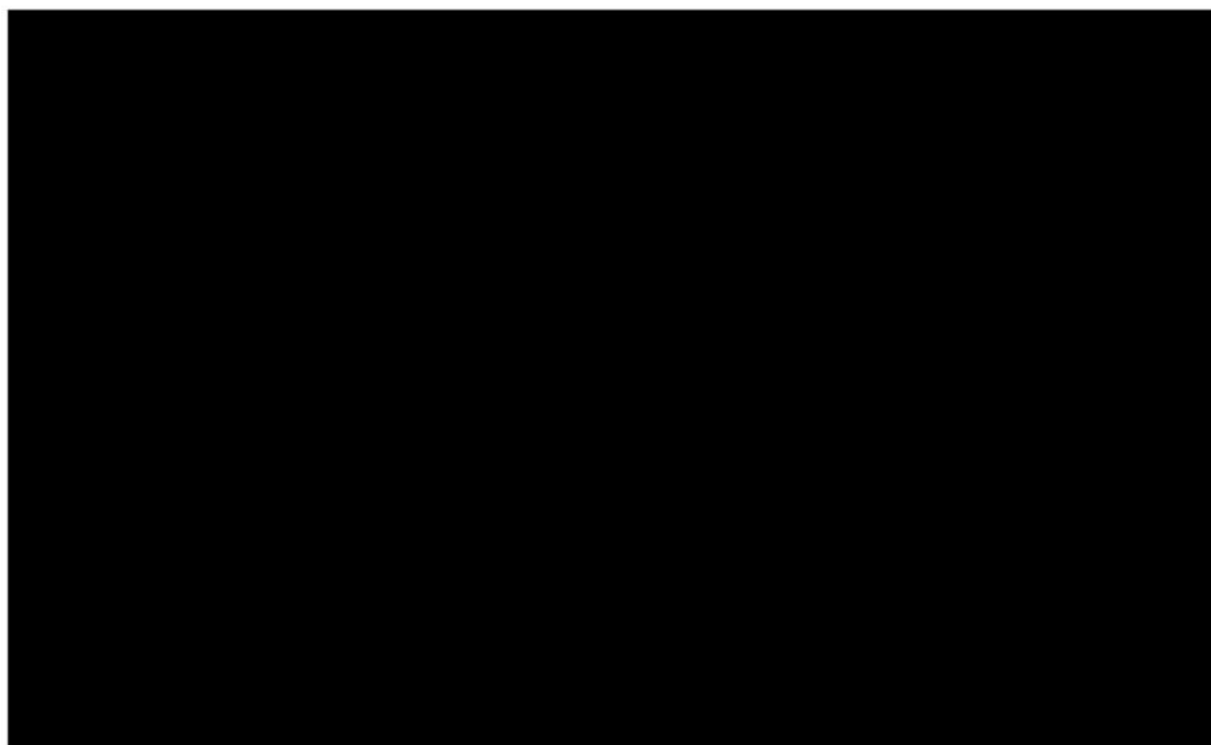
Tabela 12. Statystyczna ocena jakości dopasowania - PFS

Parametryzacja	T/T (T/T+BEW)		T/T	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Populacja nieleczona wcześniej bewacyzumabem				
Wykładnicza	342,6	344,8	306,3	308,6
Uogólniony gamma	330,8	337,5	287,6	294,3
Gompertz	330,6	335,0	299,0	303,5
Log-logistyczny	332,9	337,3	288,9	293,4
Log-normalny	332,2	336,7	285,6	290,0
Weibull	328,9	333,3	291,7	296,2
Populacja stosująca wcześniej bewacyzumab				
Wykładnicza	888,0	891,2	790,7	793,9

Parametryzacja	T/T (T/T+BEW)		T/T	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Uogólniony gamma	857,1	866,6	684,0	693,6
Gompertz	886,5	892,8	780,3	786,7
Log-logistyczny	853,4	859,8	703,9	710,2
Log-normalny	855,7	862,0	698,1	704,4
Weibull	872,0	878,4	747,3	753,7

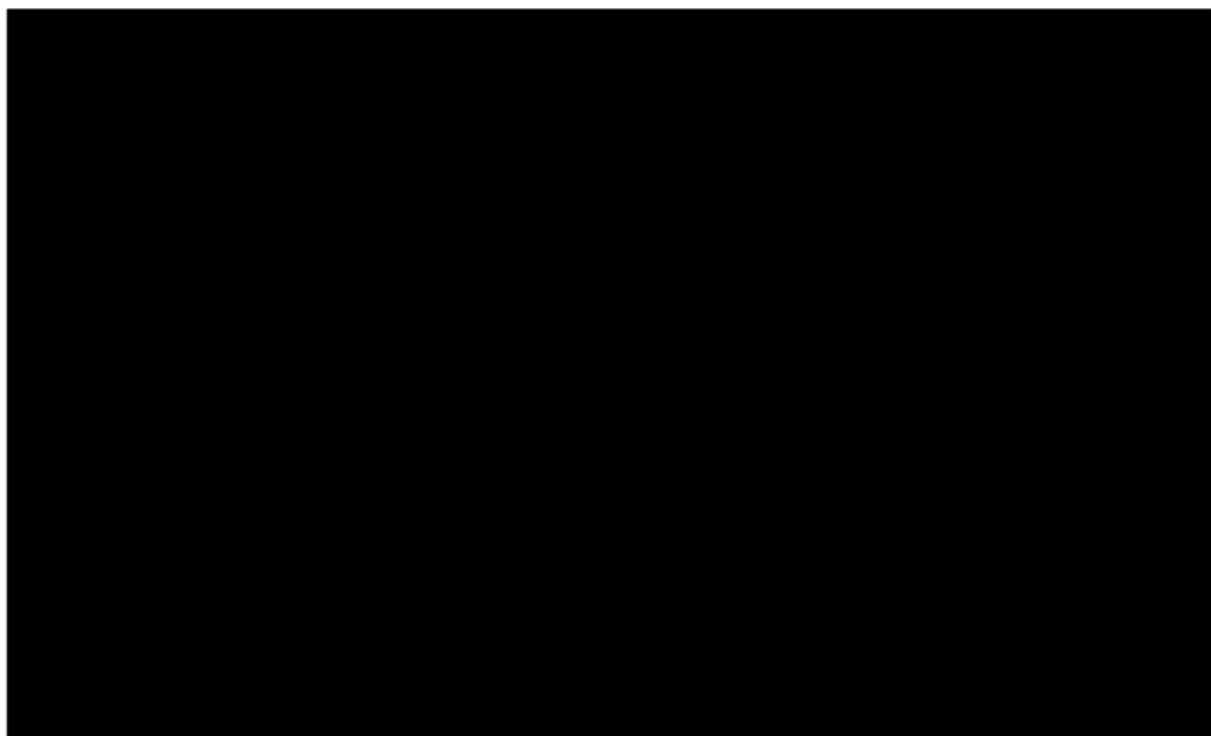
AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - kryterium informacyjne Bayesa, PFS – czas do progresji choroby

Wykres 9. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T+BEW; populacja nieleczona wcześniej BEW



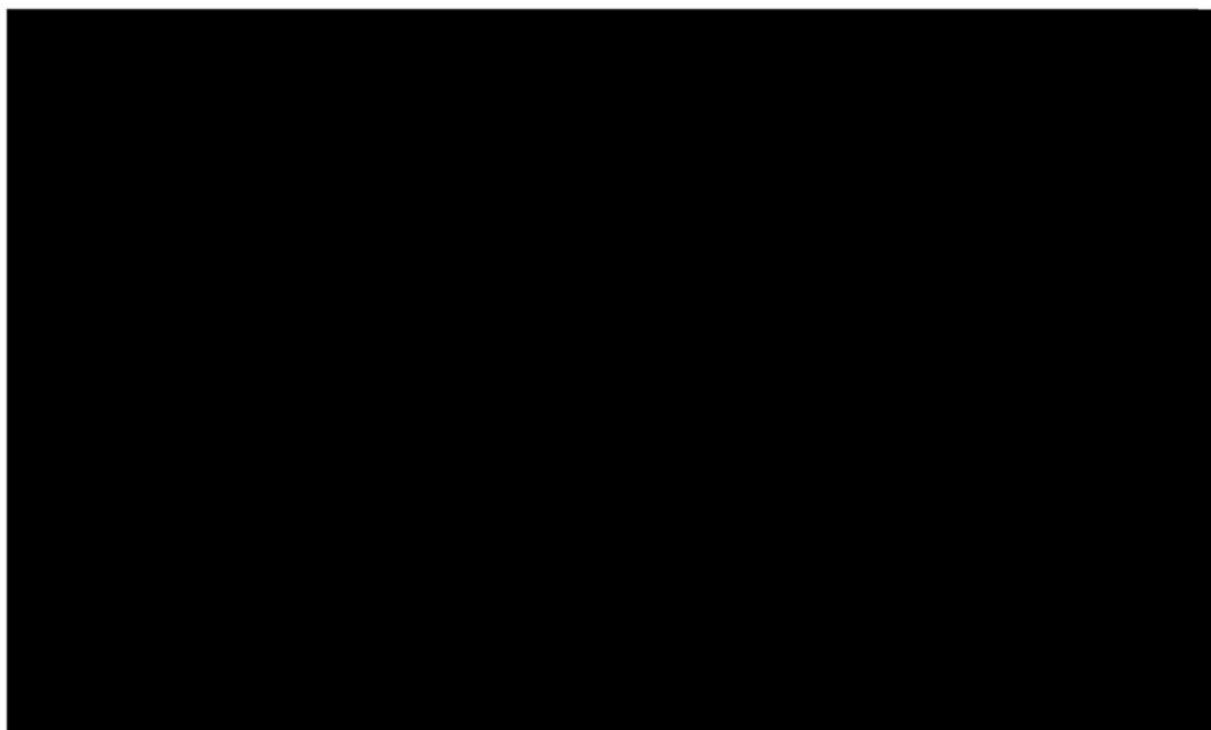
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, PFS – czas do progresji choroby, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 10. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW



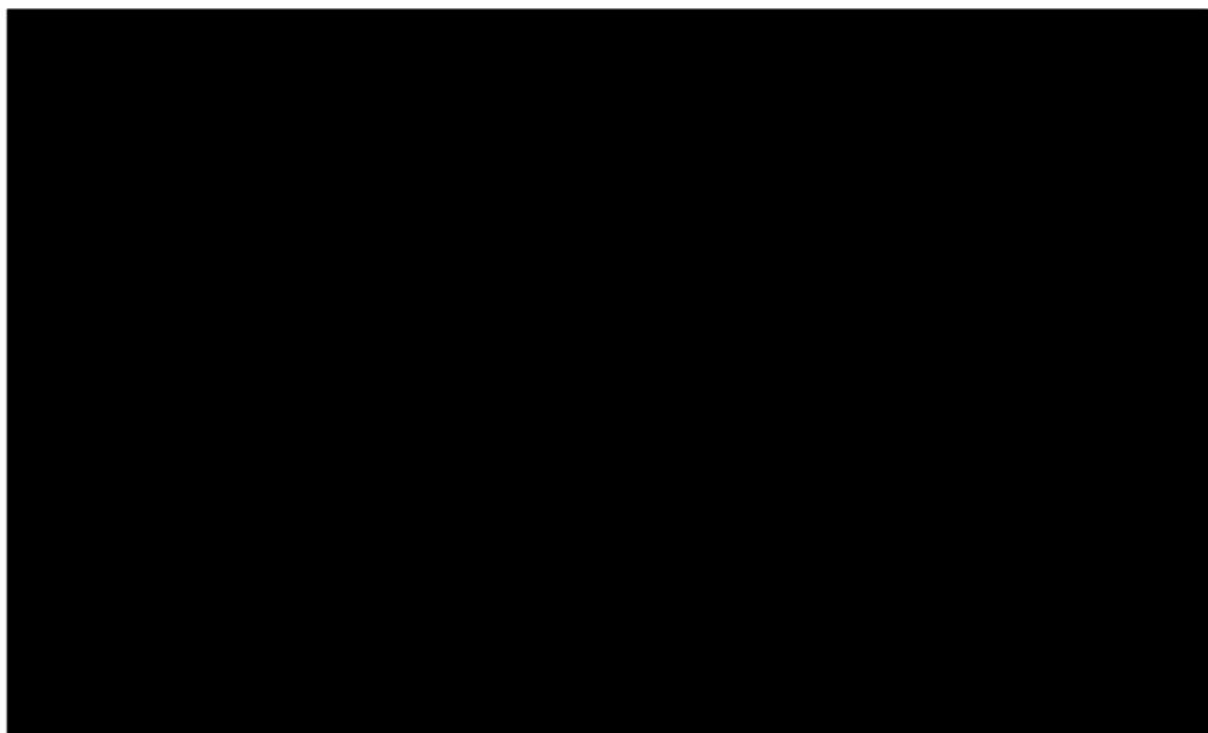
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, PFS – czas do progresji choroby, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 11. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T+BEW; populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, PFS – czas do progresji choroby, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 12. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, PFS – czas do progresji choroby, T/T -triflurydyna/typiracyl, years – lata

Wszystkie krzywe wydają się dość dobrze dopasowane do danych, z nieznacznym niedoszacowaniem lub przeszacowaniem w sporadycznych miejscach, wynikającym zapewne ze "skoków" w obserwowanych danych, które były spowodowane protokołem oceny postępu w badaniu SUNLIGHT. Biorąc pod uwagę, że rozkład log-normalny był najlepiej statystycznie dopasowanym do ramienia T/T w populacji bez wcześniejszego leczenia bewacyzumabem i pasuje wizualnie do danych, został wybrany do analizy podstawowej. Opierając się na wykresach LCH i Q-Q, ten sam rozkład został wybrany dla ramienia T/T+BEW. Dla populacji z wcześniejszym leczeniem bewacyzumabem wybrano rozkład log-logistyczny, który był najlepiej statystycznie dopasowany do ramienia T/T+BEW. Dla ramienia T/T, wszystkie rozkłady prognozują podobne wyniki poza obserwowanym okresem badania, dlatego wybór rozkładu prawdopodobnie ma minimalny wpływ na wyniki. Dlatego też, opierając się na wykresach LCH i Q-Q, został wybrany ten sam rozkład co dla interwencji.

5.2.4. Czas leczenia (ToT)

Dane z poziomu pacjenta o czasie trwania leczenia z badania SUNLIGHT wykorzystano w modelu do określenia kosztów leków oraz kosztów podania interwencji (T/T+BEW) oraz komparatora (T/T). Podsumowanie danych dotyczących ToT z badania klinicznego SUNLIGHT przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera – czas trwania terapii (SUNLIGHT)



BEV_TTDisc_bev – pacjenci kontynuujący leczenie bewacyzumabem w schemacie T/T+BEW, BEV_TTDisc_lon – pacjenci kontynuujący leczenie T/T w schemacie T/T+BEW, LON_TTDisc_lon – pacjenci kontynuujący leczenie monoterapią T/T, *months from baseline* – miesiące od rozpoczęcia, *number at risk* – liczba osób, *survival probability* – prawdopodobieństwo przeżycia

Celem zapewnienia dokładnego i odpowiedniego oszacowania kosztów leczenia, w ramach grupy T/T+BEW wydzielono poszczególne produkty, a odpowiadające im krzywe modelowano niezależnie. Ponadto z uwagi na różnicę w części populacji stosującej we wcześniejszych liniach leczenia bewacyzumab w warunkach polskich a charakterystyką w badaniu klinicznym, analizowano osobno populację bez wcześniejszej ekspozycji na BEW oraz leczonych wcześniej bewacyzumabem.

Statystyczną ocenę jakości dopasowania dla wszystkich parametrycznych modeli przeżycia przedstawiono w poniższej tabeli. Bazując na wartościach AIC (kryterium informacyjne Akaike) i BIC (kryterium informacyjne Bayesa) dla pacjentów wcześniej nieleczonych bewacyzumabem, model Gompertza dostarcza najlepsze dopasowanie dla skojarzenia T/T+BEW, natomiast model log-normalny jest najlepiej dopasowany dla monoterapii triflurydyny/typiracylu. Natomiast dla populacji chorych wcześniej stosujących leczenie bewacyzumabem model uogólniony gamma stanowi najlepsze dopasowanie. Ponadto wszystkie modele zostały porównane wizualnie, aby wybrać ekstrapolację najbardziej

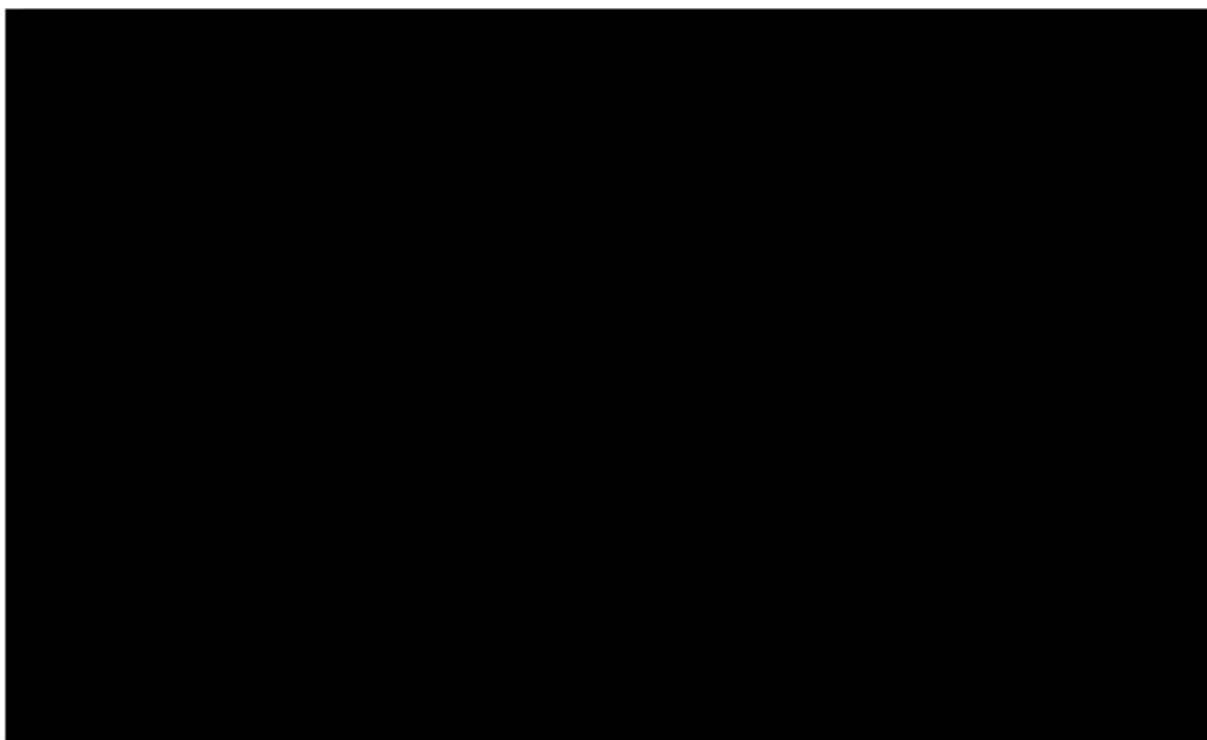
odpowiednią dla analizy podstawowej (Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16, Wykres 17, Wykres 18, Wykres 19).

Tabela 13. Statystyczna ocena jakości dopasowania - ToT

Parametryzacja	T/T (T/T+BEW)		BEW (T/T+BEW)		T/T	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Populacja nieleczona wcześniej bewacyzumabem						
Wykładnicza	414,4	416,6	410,4	412,6	306,1	308,3
Uogólniony gamma	382,0	388,6	382,1	388,8	282,1	288,8
Gompertz	381,7	386,2	381,8	386,2	298,8	303,3
Log-logistyczny	402,2	406,7	397,4	401,9	284,2	288,7
Log-normalny	402,0	406,4	396,5	400,9	280,2	284,7
Weibull	385,7	390,2	383,4	387,8	289,0	293,5
Populacja stosująca wcześniej bewacyzumab						
Wykładnicza	968,0	971,2	962,6	965,8	795,1	798,3
Uogólniony gamma	937,4	947,0	933,7	943,3	706,5	716,1
Gompertz	954,4	960,7	950,8	957,2	780,9	787,2
Log-logistyczny	943,8	950,2	939,6	946,0	716,7	723,0
Log-normalny	942,1	948,5	937,9	944,2	710,4	716,7
Weibull	942,1	948,5	938,9	945,3	750,7	757,0

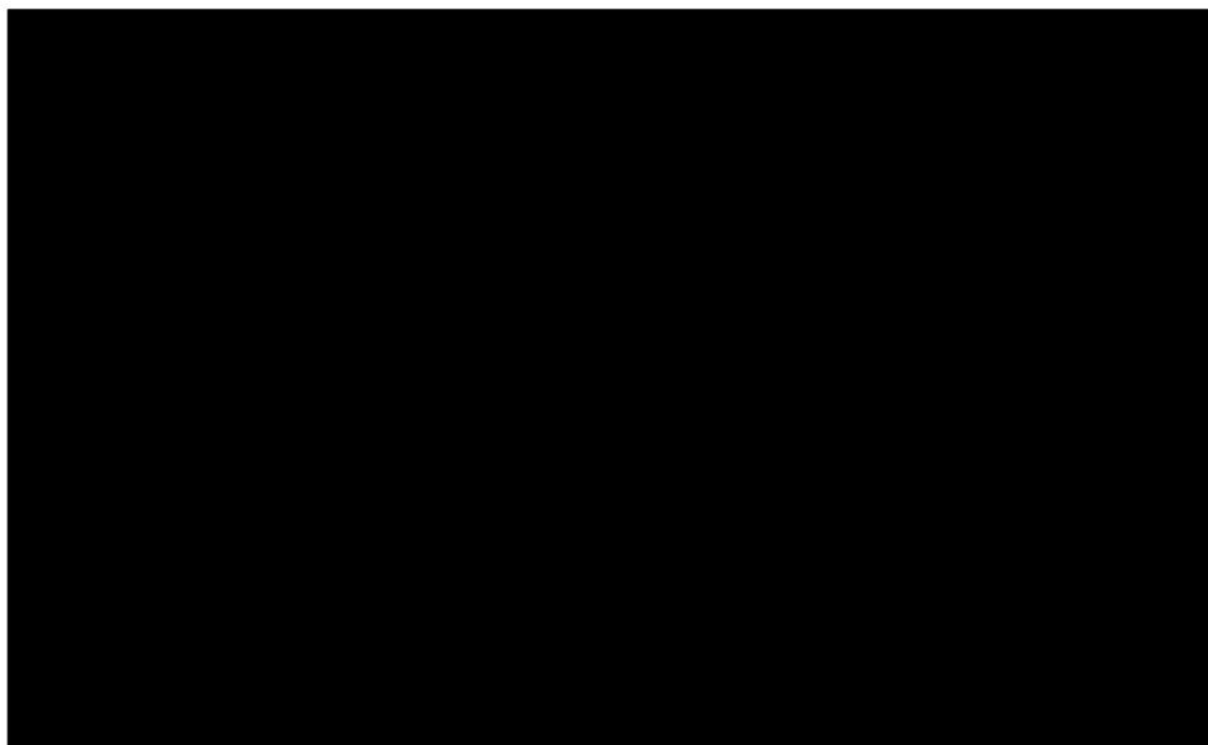
AIC - kryterium informacyjne Akaike, BIC - kryterium informacyjne Bayesa, ToT – czas trwania leczenia

Wykres 14. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T (T/T+BEW); populacja nieleczona wcześniej BEW



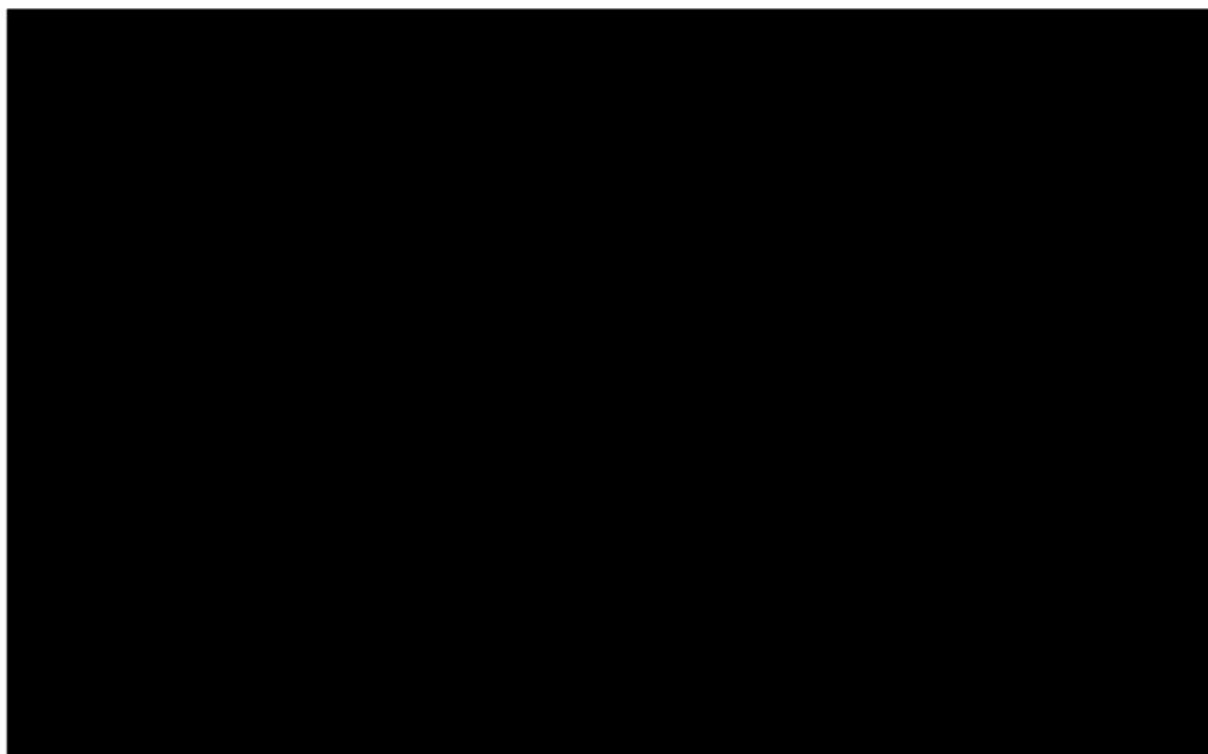
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 15. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – BEW (T/T+BEW); populacja nieleczona wcześniej BEW



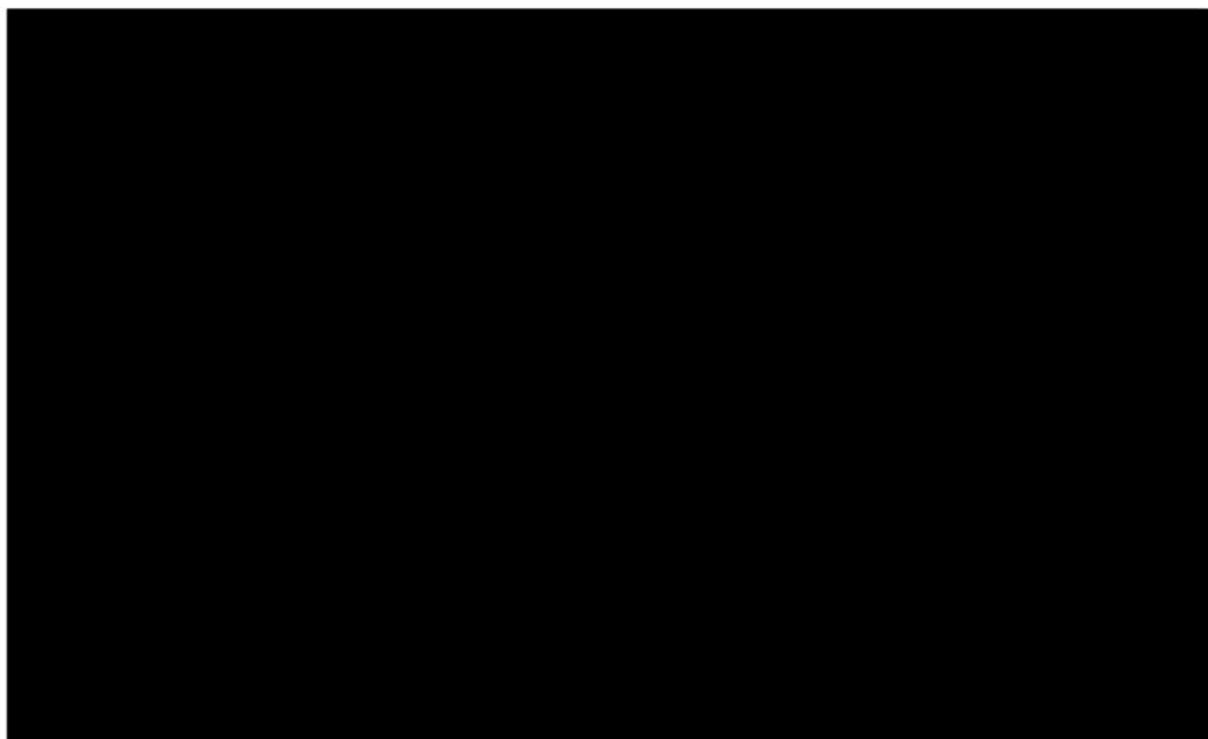
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 16. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW



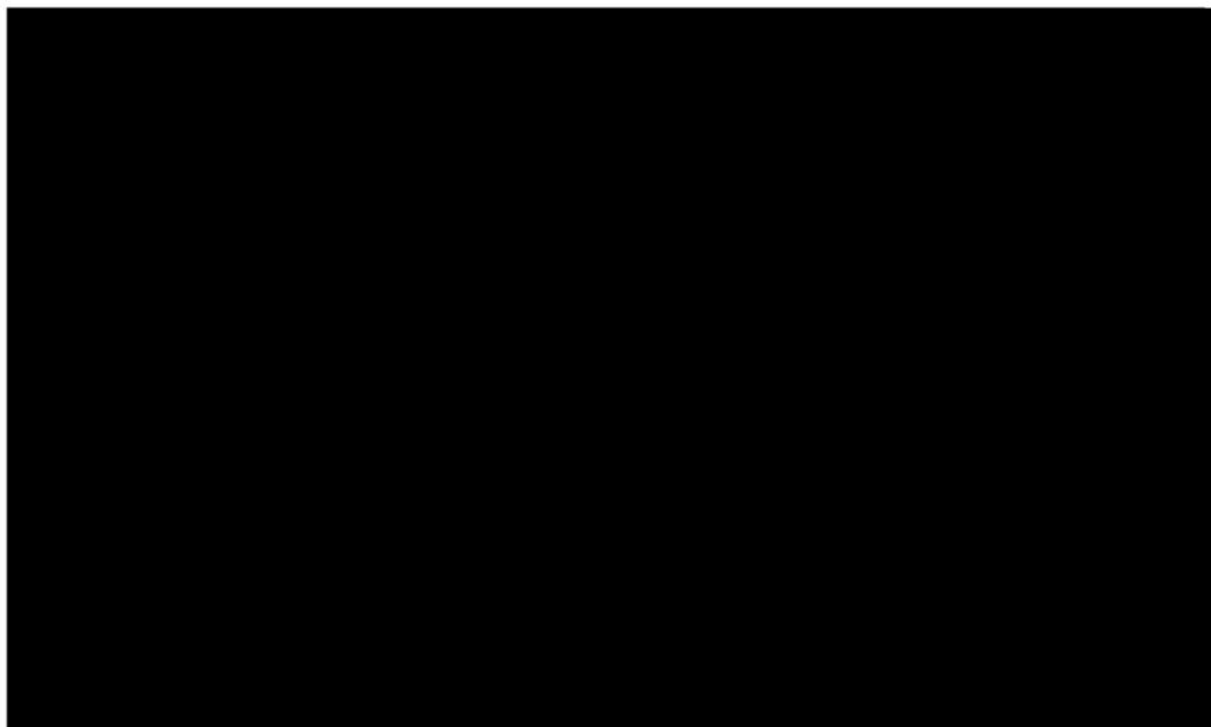
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 17. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T (T/T+BEW); populacja stosująca wcześniej BEW



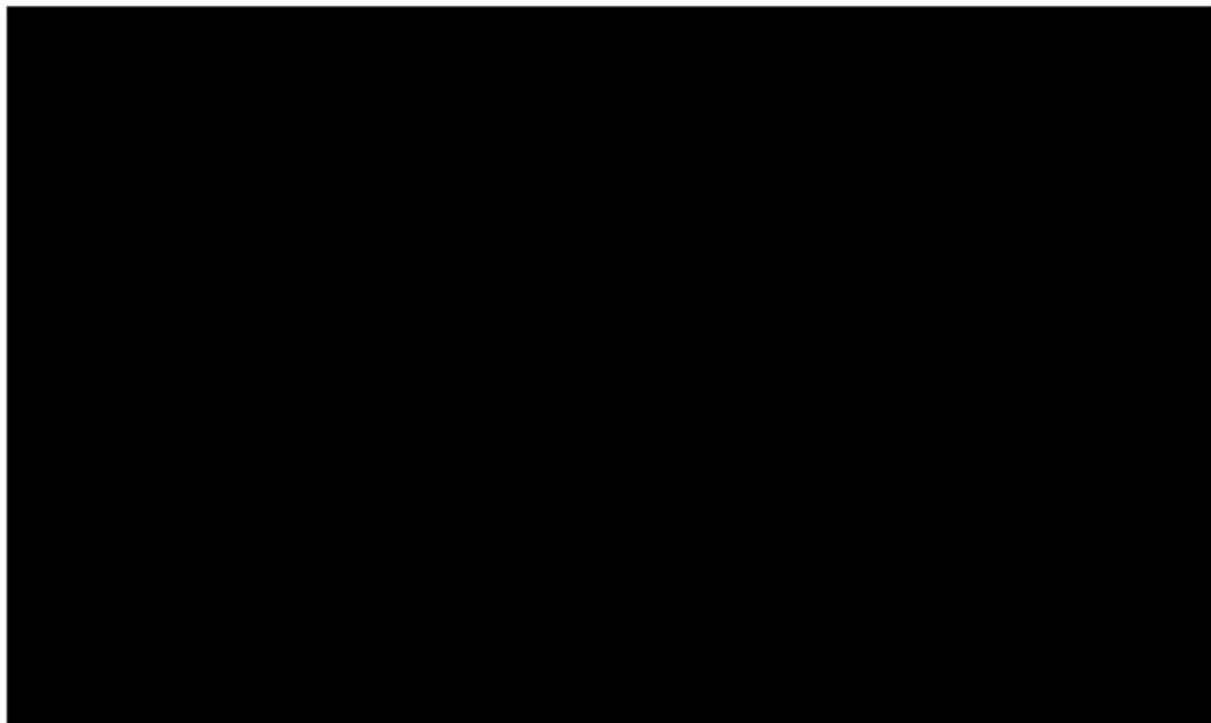
BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 18. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – BEW (T/T+BEW); populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Wykres 19. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW



BEW – bewacyzumab, *Exponential* – rozkład wykładniczy, *Gen Gamma* – rozkład gamma uogólniony, *KM* – krzywa Kaplana-Meiera, ToT – czas trwania leczenia, T/T -triflurydyna/typiracyl, *years* – lata

Ze względu na wysoki stopień kompletności danych potrzebna jest bardzo niewielka ekstrapolacja, dlatego rozważano tylko te krzywe, które ściśle odpowiadają obserwowanym

danym i w analizie podstawowej wykorzystano statystycznie najlepiej dopasowane modele według kryteriów AIC i BIC.

5.2.5. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia, dla których niezbędne było określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby (PF, ang. *progression-free*),
- progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*).

W ramach badania SUNLIGHT analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariuszy EQ-5D-5L i EORTC-QLQ-C30. Kwestionariusze wypełniono 7 dni po randomizacji, a następnie w 1. dniu w co najmniej 2 cyklu przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury, a następnie podczas wizyty po odstawieniu leku.

Większość pacjentów wypełniła (99,6% (490/492)) co najmniej jeden kwestionariusz EQ-5D-5L. Łącznie w trakcie badania było dostępnych 2 279 obserwacji, które uzyskano od 490 pacjentów. Wśród nich 1 975 zarejestrowano w okresie wolnym od progresji, a pozostałe 304 po progresji. W tabeli poniżej zestawiono użyteczności dla stanów zdrowia w badaniu SUNLIGHT.

Tabela 14. Użyteczności dla stanów zdrowia w badaniu SUNLIGHT

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	Liczba obserwacji	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PF	447	1 975	0,794 (0,190)	0,820 (0,246; 0,989)
PD	270	304	0,703 (0,238)	0,737 (0,66; 0,989)

PF – brak progresji choroby, PD – progresja choroby

W modelu globalnym wartości użyteczności przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L, wykorzystując algorytm mapowania odpowiedzi opracowany przez Hernandez [15, 16, 17, 18].

W celu oszacowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w zależności od zdefiniowanych stanów zdrowia, autorzy oryginalnego modelu do danych z poziomu pacjenta z badania SUNLIGHT dopasowali model efektów mieszanych (ang. *mixed effects regression model*).

Wyniki dla użyteczności stanu zdrowia w poszczególnych punktach czasowych w modelu zostały uwzględnione jako zmienne zależne. Rodzaj leczenia oraz status progresji choroby zostały określone jako zmienne niezależne. Rozważono dwa modele regresji:

- model 1: użyteczność zależna od wystąpienia progresji choroby,
- model 2: użyteczność zależna od progresji oraz zastosowanego leczenia.

W poniższych tabelach przedstawiono współczynniki dopasowanego modelu regresji wyznaczone przez autorów oryginalnego modelu oraz przewidywane wartości użyteczności.

Tabela 15. Modele efektów mieszanych - wyniki

Współczynnik	Wartość	SE	p-value
Model 1			
Wolny wyraz	████	████	████
PF	████	████	████
Model 2			
Wolny wyraz	████	████	████
T/T+BEW	████	████	████
PF	████	████	████

PF – brak progresji choroby (ang. progression free), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), T/T+BEW - triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab



W ramach analizy podstawowej założono, że użyteczności nie zależą od zastosowanego leczenia, co jest założeniem konserwatywnym z uwagi na wyższe wyniki dla ramienia T/T+BEW. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki modelu 2, który uzależnia wartość użyteczności zarówno od wystąpienia progresji choroby, jak i zastosowanego leczenia (Tabela 16).

Tabela 16. Użyteczności EQ-5D-3L – badanie SUNLIGHT

Stan zdrowia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Ogółem	T/T+BEW	T/T	
Przed progresją choroby (PF)	████	████	████	
Po progresji (PD)	████	████	████	

PF – brak progresji choroby (ang. progression free); PD – progresja choroby (ang. progression disease)

Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności (rozdz. 13.1.1), które stanowiło aktualizację strategii z analizy ekonomicznej dla triflurydyny/typiracylu [9] weryfikowanej w 2017 roku przez AOTMiT. W ramach analizy wrażliwości testowano użyteczności z włączonych do analizy publikacji oraz użyteczności przyjęte w wariacie podstawowym analizy dla T/T z 2017 r.

5.2.6. Obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych T/T oraz T/T+BEW określono w oparciu o dane literaturowe, natomiast czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania klinicznego SUNLIGHT. W analizie uwzględniono działania niepożądane w 3-4 stopniu ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych T/T lub T/T+BEW.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 17. Obniżenie użyteczności związane ze wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania (dni)	Źródło	
			Obniżenie użyteczności	Czas trwania zdarzenia
Anemia	-0,0209	■	Sullivan 2006 [38]	SUNLIGHT*
Zmęczenie	-0,07346	■	Nafees 2008 [39]	SUNLIGHT*
Nadciśnienie	-0,025	■	Sullivan 2006 [38]	SUNLIGHT*
Neutropenia	-0,08973	■	Nafees 2008 [39]	SUNLIGHT*
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,08973	■	Nafees 2008 [39]**	SUNLIGHT*
Zatorowość płucna	-0,186	■	Hunter 2015 [40]	SUNLIGHT*

*dane z poziomu pacjenta (CSR SUNLIGHT [19]); **przyjęto jak dla neutropenii

5.2.7. Obniżenie użyteczności związane z wiekiem

W modelu dodatkowo uwzględniono spadek jakości życia związany z wiekiem. W modelu globalnym współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej (badanie Ara 2010 [20]), natomiast podczas dostosowania modelu do warunków lokalnych zastosowano wartości użyteczności z publikacji Golicki 2021 [21] podającej użyteczności zależne od wieku (Tabela 18). Mnożnik ten jest stosowany w każdym cyklu w całym horyzoncie czasowym modelu.

Tabela 18. Użyteczności w populacji polskiej [21]

Wiek (lata)	Użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,89	0,908
65-74	0,88	0,845
≥75	0,78	0,749

Algorytm zastosowany do oszacowania mnożnika przedstawiono jako iloraz użyteczności w zadanym wieku w modelu oraz użyteczności wyjściowej. Użyteczności te oszacowano zakładając odpowiedni rozkład kobiet i mężczyzn w zadanym punkcie czasowym modelu oraz wyjściowo.

6. Koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, obejmujące następujące koszty:

- Koszty leczenia w ramach programu B.4:
 - Koszt zastosowania triflurydyny/typiracylu, w tym: koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i wydaniem leku w ramach programu lekowego;
- Koszty leczenia bewacyzumabem uwzględniające również koszty podania chemioterapii;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty leczenia paliatywnego;
- Koszty opieki terminalnej.

Koszty podane są w polskich złotych (zł) i aktualne na czas składania wniosku refundacyjnego (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r [2]). W celu aktualizacji kosztów zaczerpniętych z innych analiz [2,8-10,22] wykorzystano wzrost ceny za punkt rozliczeniowy (koszty obsługi programu lekowego i podania chemioterapii) oraz wskaźniki cen w obszarze zdrowie (koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki paliatywnej i terminalnej).

W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365 dni i 52 tygodnie. W dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, natomiast do obliczeń przyjęto wartości bez zaokrągleń.

6.1. Koszt zastosowania leków

Triflurydyna/typiracyl

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu Lonsurf® opisano szczegółowo w rozdz. 3.2. Zgodnie z danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę w wariantcie bez RSS ceny hurtowe brutto produktów Lonsurf są zgodne z cenami zamieszczonymi na aktualnej liście leków refundowanych, natomiast ceny z uwzględnieniem RSS odpowiadają proponowanej umowie podziału ryzyka (szczegóły zobacz Tabela 2).

Tabela 19. Ceny produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl

Parametr	Dawka	Zawartość opakowania	CHB bez uwzględnienia RSS	CHB z uwzględnieniem RSS
Lonsurf, tabl. powl.	15+6,14 mg	20 szt.	2 428,10 zł	■
	15+6,14 mg	60 szt.	7 284,29 zł	■
	20+8,19 mg	20 szt.	3 237,46 zł	■
	20+8,19 mg	60 szt.	9 712,36 zł	■

CHB – cena hurtowa brutto, RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

Do dalszych oszacowań wykorzystano koszt jednego mg leku. Liczbę miligramów w opakowaniach wyznaczono w oparciu o zawartość triflurydyny (podejście takie przyjęli autorzy modelu ekonomicznego).

Tabela 20. Cena za mg produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl

Parametr	Liczba mg*	CHB/mg bez RSS	CHB/mg z RSS
Lonsurf, tabl. powl.	300	8,09	■
	900	8,09	■
	400	8,09	■
	1200	8,09	■

*w oparciu o zawartość triflurydyny; CHB – cena hurtowa brutto, RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

Triflurydyna/typiracyl z uwagi na doustną postać podania, zapewne w znaczącej większości przypadków, wydawana jest pacjentowi do samodzielnego podania w domu. Zgodnie z ChPL [23] tabletki należy zażyć popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku. Ponieważ okres ważności produktu wynosi 3 lata, jak również brak jest specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego, dlatego można zakładać, że niewykorzystane w danym cyklu dawki z opakowania, mogą być podane w kolejnym cyklu aż do momentu decyzji o zakończeniu terapii.

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie zgodnie z rzeczywistym zużyciem leku w polskiej populacji pacjentów leczonych w programie lekowym B.4. Dane, które posłużyły do oszacowania dawkowania dostarczył NFZ w ramach zawartej z producentem leku umowy dotyczącej instrumentu dzielenia ryzyka, obejmują liczbę pacjentów zakwalifikowanych do terapii w danym roku oraz liczbę zrefundowanych miligramów substancji triflurydyny/typiracylu. Z uwagi na dostępność danych NFZ pochodzących bezpośrednio z rozliczeń dotyczących leczenia pacjentów w Polsce w ramach programu lekowego B.4, użycie rzeczywistych danych wydaje się najbardziej właściwe ze względu na cel opracowania.

Tabela 21. Rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4

Parametr	Liczba opakowań T/T*	Liczba mg/ leczenie	Źródło danych
Zużycie T/T	█	█	█

Wykorzystanie rzeczywistego zużyciu T/T z warunków polskich w procesie modelowania wymaga oszacowania zużycia leku na cykl modelu. █

█ dlatego oszacowania przeprowadzono uwzględniając czas leczenia monoterapią triflurydyną/typiracylem z badania klinicznego SUNLIGHT [19] (Tabela 22).

Tabela 22. Czas leczenia T/T w monoterapii

Parametr	Czas leczenia (miesiące)	Odsetek pacjentów	Średni czas leczenia	
			mies.	tyg.
Leczeni wcześniej BEW	█	35,8%	█	█
Nieleczeni wcześniej BEW	█	64,2%		
Źródło danych	SUNLIGHT CSR [19]	Tabela 9, AOTMiT [5]	Oszacowania własne	

Zużycie leku w przeliczeniu na cykl przyjęto zarówno w ramieniu komparatora, jak i interwencji, zakładając, że dawkowanie T/T w skojarzeniu z BEW pozostanie na takim samym poziomie co dawkowanie T/T w monoterapii (Tabela 23). Należy zaznaczyć, że oszacowane zużycie w przeliczeniu na cykl modelu jest wyższe niż w badaniu klinicznym. Wynikać to może z kilku czynników, np. innego czasu leczenia w realiach lokalnych, większej powierzchni ciała polskich pacjentów czy lepszego przestrzegania ustalonego dawkowania leku niż w badaniu klinicznym. Z uwagi na powyższe przyjęcie lokalnych danych o zużyciu leku jest założeniem konserwatywnym (większe koszty po stronie interwencji ze względu na wydłużony czas stosowania).

Tabela 23. Koszt T/T w oparciu o rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4

Parametr	Zużycie leku (mg)		Koszt bez RSS		Koszt z RSS	
	na cykl*	na dawkę**	na cykl	na dawkę	na cykl	na dawkę
T/T T/T+BEW	█	█	█	█	█	█

Uwzględniając rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu, koszt pojedynczej dawki leku oszacowano na █ odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka. Koszty te uwzględniają już ewentualne dopasowanie dawki czy przerwanie leczenia w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty dawkowania triflurydyny/typiracylu. W pierwszym przyjęto schemat dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego [23], gdzie T/T podaje się w dawce 35 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 1 do 5 oraz 8-12 w 28-dniowym cyklu do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Przyjęto ponadto założenie, że nie dochodzi do marnowania się leku, a dawkę określono w oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjentów z badania SUNLIGHT (Tabela 5).

Tabela 24. Koszt T/T w oparciu dawkowanie z SUNLIGHT (bez marnowania leku) – analiza wrażliwości

Parametr	Dawka leku	Częstość dawkowania	Dawka / pojedyncze podanie	Koszt / dawkę	
				Bez RSS	Z RSS
T/T	35 mg/m ² pc.	dwa razy dziennie w dniach 1 do 5 oraz 8-12 w 28-dniowym cyklu	64 mg (=35 mg/m ² × 1,83 m ²)	518,40 zł	██████

W drugim wariacie założono, że dochodzi do marnowania leku i koszty wyznaczono o pełne opakowania leku wydane pacjentom (opakowania leków z dawkami dopasowanymi do ich powierzchni ciała). Rozkład powierzchni ciała pacjentów (BSA, ang. *body surface area*) użyta w analizie wrażliwości została wyznaczona na podstawie dopasowania rozkładu log-normalnego do rozkładu BSA w badaniu klinicznym SUNLIGHT [4].

Całkowita liczba opakowań wymaganych na 28-dniowy cykl oszacowano w zależności od powierzchni ciała a następnie przemnożono przez rozkład BSA w celu oszacowania średniego kosztu na 28 dni. Dawka oszacowana w oparciu o powierzchnię ciała przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Oszacowanie dawki triflurydyny/typiracylu w odniesieniu do BSA – analiza wrażliwości

BSA (m ²)	Dawka w mg (2 x dziennie)	Liczba tabletek na dawkę		Całkowita dawka dzienna (mg)	Rozkład BSA
		15 mg	20 mg		
<1,07	35	1	1	70	██████
1,07 – 1,22	40	0	2	80	██████
1,23 – 1,37	45	3	0	90	██████
1,38 – 1,52	50	2	1	100	██████
1,53 – 1,68	55	1	2	110	██████
1,69 – 1,83	60	0	3	120	██████
1,84 – 1,98	65	3	1	130	██████
1,99 – 2,14	70	2	2	140	██████
2,15 – 2,29	75	1	3	150	██████
≥2,30	80	0	4	160	██████

BSA – powierzchnia ciała

Bewacyzumab

Bewacyzumab w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w katalogu chemioterapii. Aktualnie [2] ze środków publicznych finansowanych jest 6 produktów leczniczych w dwóch zawartościach opakowania (100 mg, 400 mg).

Tabela 26. Ceny produktów zawierających substancję czynną bewacyzumab (refundowane we wskazaniu leczenia raka jelita grubego)

Parametr	Dawka	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)
Almysys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol.a 16 ml	1 946,16	1 946,16
	100 mg	1 fiol.a 4 ml	486,54	486,54
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol.po 4 ml	1 242,11	486,54
	400 mg	1 fiol.po 16 ml	4 968,43	1 946,16
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol.a 16 ml	2 295,78	1946,16
	100 mg	1 fiol.a 4 ml	573,94	486,54
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol.a 16 ml	1 934,71	1 934,71
	100 mg	1 fiol.a 4 ml	483,68	483,68
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol.a 16 ml	1 259,28	1 259,28
	100 mg	1 fiol.a 4 ml	314,82	314,82
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol.a 16 ml	1 923,26	1 923,26
	100 mg	1 fiol.a 4 ml	480,82	480,82

Zgodnie z zapisami zarządzeń Prezesa NFZ [24] rozliczeniu podlegają jedynie wydane (zastosowanie w domu) lub podane ilości leku. W przypadku bewacyzumabu, dawkowanie ustalone jest w oparciu o masę ciała pacjenta i NFZ nie ponosi kosztów niewykorzystanej części leku. Ponadto rzeczywista cena bewacyzumabu może być niższa niż wynika to z oficjalnego cennika MZ, z uwagi na zawarte umowy dotyczące instrumentów podziału ryzyka oraz wyników przetargów szpitalnych. Z uwagi na powyższe w ramach analizy wykorzystano dane z Komunikatu DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii – stan na grudzień 2023 r. (Tabela 27).

Tabela 27. Średnia cena bewacyzumabu

Kod substancji	Substancja czynna i jednostka	Średnia cena za jednostkę (zł)	Referencja
5.08.10.0000095	BEVACIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1,5274	Komunikat DGL [25]

Bewacyzumab jest podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie z równoczesnym doustnym leczeniem T/T [23,26]. W oszacowaniu kosztu na podanie wykorzystano średnią masę ciała pacjentów z badania klinicznego SUNLIGHT (Tabela 5). Jednorazowa dawka bewacyzumabu kosztuje 565,21 zł.

Tabela 28. Koszt pojedynczej dawki bewacyzumabu

Substancja czynna	Dawka	Średnia dawka na podanie	Koszt za pojedynczą dawkę leku	Referencja
Bewacyzumab	5 mg/kg mc.	370 mg (=5 mg/kg × 74 kg)	565,21 zł (=370 × 1,5274)	Tabela 5 Tabela 27

Zmniejszenie dawki

Zgodnie z ChPL zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona. Podobnie w badaniu SUNLIGHT, redukcja dawki była dopuszczalna w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (do 3 zmniejszeń dawki T/T). W tych przypadkach redukcja dawki w badaniu klinicznym SUNLIGHT, dawka T/T była redukowana z 35 mg/m² do 30 mg/m² (poziom 1), następnie z 30 mg/m² do 25 mg/m² (poziom 2) oraz 25 mg/m² do 20 mg/m² (poziom 3). Dla bewacyzumabu, nie rekomenduje się redukcji dawki z uwagi na działania niepożądane, leczenie natomiast mogło zostać albo trwale przerwane, albo tymczasowo zawieszono. Jeśli bewacyzumab został przerwany, pacjenci mogli kontynuować leczenie tylko przy użyciu T/T.

Aby uwzględnić redukcje dawki, pominięte dawki i przerwy w leczeniu w analizie wykorzystano względną intensywność dawki³ (ang. *relative dose intensity*, RDI) z badania klinicznego SUNLIGHT (w oparciu o dane z poziomu pacjenta).

Tabela 29 przedstawia schematy leczenia wraz z harmonogramem dawkowania oraz względną intensywnością dawki. Ponieważ dawkowanie T/T przyjęte w analizie podstawowej uwzględnia ewentualną redukcję dawki czy okresowe przerwanie leczenia, RDI zastosowano dla triflurydyny/typiracylu jedynie w ramach analizy wrażliwości. Natomiast dla bewacyzumabu, z uwagi na brak danych lokalnych o dawkowaniu w populacji docelowej zdecydowano się na uwzględnienie RDI w ramach analizy podstawowej.

Tabela 29. Względna intensywność dawki – badanie SUNLIGHT

Leczenie		Dawka	RDI	Analiza	Źródło
T/T+BEW	T/T	35 mg/m ² pc. 2x dziennie w dniach 1-5 oraz 8-12 w 28-dniowego cyklu	██████	Analiza wrażliwości*	ChPL [23,26] SUNLIGHT, <i>data on file</i> [19]
	BEW	5 mg/kg mc. w 1. i 14. dniu 28-dniowego cyklu	██████	Analiza podstawowa	
T/T	35 mg/m ² pc. 2x dziennie w dniach 1-5 oraz 8-12 w 28-dniowego cyklu	██████	██████	Analiza wrażliwości*	

*w ramach analizy podstawowej uwzględniono rzeczywiste zużycie T/T w oparciu o dane NFZ, dlatego nie uwzględniono RDI RDI – względna intensywność dawki, pc. – powierzchnia ciała, mc. – masa ciała

³ Relatywna intensywność dawki obliczana jest jako stosunek rzeczywistej dawki podanej pacjentowi do dawki zaplanowanej lub zalecanej przez lekarza. Jeśli pacjent otrzymuje pełną dawkę, stosunek ten wynosi 100%. Jednakże, jeśli dawka jest zmniejszana z powodu działań niepożądanych lub innych przyczyn, stosunek ten będzie niższy.

6.2. Koszt realizacji programu lekowego

Koszty programu lekowego oprócz kosztów leków, obejmują koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu (np. hospitalizacje, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym) oraz badania diagnostyczne wskazane w opisie programu lekowego wykonywane przy kwalifikacji, jak i monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Częstość i rodzaj świadczeń medycznych w ramach programu lekowego są dostosowywane indywidualnie do każdego pacjenta, biorąc pod uwagę szereg czynników. Do najważniejszych należą: stan kliniczny pacjenta, obecność chorób współistniejących, indywidualna tolerancja na lek, oraz ryzyko występowania działań niepożądanych. Zindywidualizowane podejście pozwala na optymalizację terapii, zwiększając skuteczność przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa jej stosowania dla pacjenta.

Opracowanie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przedstawia średnie koszty roczne związane z podaniem/wydaniem leku oraz monitorowaniem pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne stosowane w programie lekowym B.4. Koszty te wykorzystano w niniejszej analizie, przyjmując, że najdokładniej odzwierciedlają rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ na finansowanie świadczeń towarzyszących w programie lekowym. Uwzględniono przy tym wzrost ceny za punkt rozliczeniowy pomiędzy rokiem 2022 (1,20 zł), dla którego oszacowano koszty oraz rokiem 2024 (1,64 zł). Koszt na cykl modelu oszacowano zakładając, że czas stosowania T/T będzie zgodny czasem w badaniu klinicznym dla ramienia komparatora, tj. stosującego wyłącznie leczenie triflurydyną/typiracylem.

Tabela 30. Koszty świadczeń towarzyszących – program lekowy B.4 dla substancji triflurydyna/typiracyl

Parametr	Koszt roczny, 2022 r.	Wzrost ceny za punkt rozliczeniowy*	Aktualny roczny koszt**
Wydanie/podanie leku	962,50 zł	+37%	1 315,42 zł
Monitorowanie programu lekowego	1 055,39 zł		1 442,37 zł

*zmiana ceny za punkt rozliczeniowy pomiędzy 2022 a 2024 r. oszacowano wg wzoru: 1,64 zł/1,20 zł -1, gdzie 1,64 zł jest ceną za pkt w 2024 r. natomiast 1,20 zł to cena w 2022 r.; ** uwzględniający wzrost ceny za punkt rozliczeniowy

Uwzględniając czas stosowania leczenia w ramieniu T/T z badania klinicznego SUNLIGHT oraz częstość wcześniejszego stosowania bewacyzumabu w warunkach lokalnych (Tabela 9) oszacowano koszt wydania/podania leku oraz monitorowania w ramach programu lekowego w przeliczeniu na cykl modelu (7 dni).

Tabela 31. Czas stosowania leczenia triflurydyna/typiracyl

Parametr	Częstość	Czas leczenia (miesiące)	Średni czas leczenia	
			miesiące	Tygodnie
Pacjenci leczeni wcześniej BEW	35,8%	■	■	■

Parametr	Częstość	Czas leczenia (miesiące)	Średni czas leczenia	
			miesiące	Tygodnie
Pacjenci nieleczeni wcześniej BEW	64,2%*	█		
Źródło	Tabela 9	SUNLIGHT CSR [19]		-

*64,2% = 100%-35,8%; **zakładając, że rok ma 52 tygodnie, więc miesiąc to średnio 4,3 tygodni (52/12)

Koszty obsługi programu lekowego w przeliczeniu na 7-dniowy cykl modelu wyniosły █ odpowiednio dla wydania/podania leku oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa T/T.

Tabela 32. Koszty świadczeń towarzyszących w ramach programu lekowego na cykl modelu (7 dni)

Parametr	Koszt leczenia	Średni czas leczenia (tygodnie)	Koszt na cykl modelu
Wydanie/podanie leku	█	█	█
Monitorowanie programu lekowego	█		█

6.3. Koszt podania bewacyzumabu

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, pierwszą dawkę bewacyzumabu należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut. [26]

Leku nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie. [26]

Podobnie jak dla świadczeń towarzyszących w programie lekowym (rozd. 0) koszt podania bewacyzumabu zaczerpnięto z opracowania AOTMiT [2] oraz skorygowano go o wzrost wyceny punktu rozliczeniowego (1,20 zł vs 1,64 zł w okresie 2022-2024).

Tabela 33. Koszt podania BEW u pacjentów z rakiem jelita grubego [2]

Parametr	Koszt roczny, 2022 r.	Wzrost ceny za punkt rozliczeniowy*	Aktualny roczny koszt**
Podanie BEW	777,86 zł	+37%	1 063,08 zł

*zmiana ceny za punkt rozliczeniowy pomiędzy 2022 r. a 2024 r., oszacowano wg wzoru: 1,64 zł/1,20 zł -1, gdzie 1,64 zł jest ceną za pkt w 2024 r. natomiast 1,20 zł to cena w 2022 r.; ** uwzględniający wzrost ceny za punkt rozliczeniowy

Przyjęcie powyższego kosztu dodatkowo potwierdza zbliżony czas terapii w badaniu SUNLIGHT (█) oraz w opracowaniu AOTMiT (208 dni).

Tabela 34. Czas stosowania leczenia bewacyzumabem

Leczenie BEW	Parametr	Częstość	Czas leczenia (dni)	Średni czas leczenia (dni)
Badanie SUNLIGHT [§]	Pacjenci leczeni wcześniej BEW	35,8%	█	█
	Pacjenci nieleczeni wcześniej BEW	64,2%	█	
Opracowanie AOTMIT [2]	1. linia leczenia	89,48%*	209,45	208,38
	2. linia leczenia	10,50%**	199,6	
	3. linia leczenia	0,03%***	91	

[§]ramię T/T+BEW; █ *6 614 pacjentów; **776 pacjentów; ***2 pacjentów

Bewacyzumab jest podawany pacjentowi w pierwszym oraz czternastym dniu cyklu terapeutycznego. Zakłada się, że wydawanie triflurydyny/typiracylu, również będzie miało miejsce w pierwszym dniu cyklu. W związku z tym, planuje się, że wydanie leku T/T oraz wlew dożylny bewacyzumabu będą realizowane podczas jednej wizyty pacjenta w szpitalu. Zasady rozliczania kosztów realizacji programów lekowych w sytuacji stosowania zarówno leków z programów lekowych, jak i chemioterapii nie dopuszczają ich łączenia z kosztami podania chemioterapii [27] z wyjątkiem wskazanych w Zarządzeniu Prezesa NFZ sytuacji. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że koszty podania chemioterapii naliczane będą jedynie w 14. dniu cyklu (przyjęto połowę kosztów), natomiast w pierwszy dniu cyklu terapeutycznego rozliczana będzie jedynie porada związana z realizacją programu lekowego. Koszt w przeliczeniu na 7-dniowy cykl modelu wynosi █ (Tabela 35).

Tabela 35. Koszty podania BEW na cykl modelu (7 dni)

Parametr	Koszt całkowity	Koszt rozliczony w ramach chemioterapii	Liczba tygodni leczenia	Koszt na cykl modelu	Koszty na cykl leczenia (28 dni)
Podanie BEW	1 063,08 zł	531,54 zł*	█	█	█

*rozliczeniu podlega co drugie podanie chemioterapii; **liczba dni leczenia: █ (Tabela 34)

W ramach analizy wrażliwości założono, że Prezes NFZ podjął decyzję o możliwości jednoczesnego rozliczania kosztów związanych z realizacją programu lekowego oraz podania bewacyzumabu w ramach chemioterapii. W takim przypadku koszt podania BEW w przeliczeniu na cykl modelu wynosił będzie █ (Tabela 36).

Tabela 36. Koszty podania BEW na cykl modelu (7 dni) – analiza wrażliwości

Parametr	Koszt całkowity	Czas leczenia (tygodnie)	Koszt na cykl modelu
Podanie BEW	1 063,08 zł	█	█

*liczba dni leczenia: 209 (Tabela 34)

6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu zidentyfikowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, dnia 18 grudnia 2023 roku przeszukano bazę AOTMiT. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery analizy ekonomiczne dla populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego, w których przedstawiono koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie. Z uwagi na przyjętą perspektywę uwzględniono jedynie koszty płatnika publicznego (koszty z perspektywy wspólnej przedstawiono jedynie dla neutropenii w dwóch z czterech analiz, a koszt z tej perspektywy był minimalnie wyższy o 0,2-2,5% od kosztu NFZ).

Tabela 37. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w analizach ekonomicznych dla populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego

Zdarzenie niepożądane	Analiza 1: Niwolumab + ipilimab [8]	Analiza 2: Triflurydyna/typiracyl [9]	Analiza 3: Pembrolizumab [10]	Analiza 4: Panitumumab [22]
Anemia	2 324,05 zł	973,49 zł	1 067,14 zł	-
Zmęczenie	75 zł	4,31 zł	105,16 zł	245,76 zł
Nadciśnienie	1 523,80 zł	-	1 572,21 zł	-
Neutropenia	6 643,48 zł	162,55 zł	770,20 zł	1 382,04 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	-	75 zł	-
Zatorowość płucna	5 334,56 zł	-	-	4 669,05 zł
Rok, z którego pochodzą koszty	2020 r. 2021 r. - zmęczenie	2017 r. 2016 r. - zmęczenie	2022 r.	2016 r.

Aby oszacować aktualne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, uwzględniono wskaźnik inflacji w sektorze zdrowie, zaczerpnięty z danych Głównego Urzędu Statystycznego nt. wskaźników cen na koniec roku dla lat 2017-2023 [28]. W kolejnym kroku dla poszczególnych zdarzeń oszacowano średnie koszty, które następnie uwzględniono w analizie podstawowej (Tabela 38).

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniające inflację – analiza podstawowa

Zdarzenie niepożądane	Analiza 1	Analiza 3	Analiza 2	Analiza 4	Średni koszt – analiza podstawowa
Anemia	2 787,18 zł	1 295,50 zł	1 156,78 zł	-	1 746,49 zł
Zmęczenie	87,07 zł	5,84 zł	113,99 zł	333,27 zł	135,04 zł
Nadciśnienie	1 827,46 zł	-	1 704,28 zł	-	1 765,87 zł
Neutropenia	7 967,36 zł	216,32 zł	834,90 zł	1 874,14 zł	2 723,18 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	-	-	81,30 zł	-	81,30 zł

Zdarzenie niepożądane	Analiza 1	Analiza 3	Analiza 2	Analiza 4	Średni koszt – analiza podstawowa
Zatorowość płucna	6 397,61 zł	-	-	6 331,55 zł	6 364,58 zł

6.5. Koszt opieki paliatywnej po progresji choroby

U chorych objętych opieką paliatywną najczęstszymi objawami wymagającymi leczenia farmakologicznego są: ból, duszność, nudności i wymioty, zaparcia, osłabienie, wyniszczenie nowotworowe, lęk i depresja. [29]

Wśród odnalezionych analiz ekonomicznych [8-10,22], tylko w jednej uwzględniono koszty opieki paliatywnej obejmujące koszty leków przeciwbólowych oraz wizyt ambulatoryjnych [22]. Podobnie jak w przypadku kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej zaktualizowano o wskaźnik inflacji. Ostatecznie tygodniowy koszt leczenia pacjenta po progresji choroby oszacowano blisko 111 zł.

Tabela 39. Koszty opieki paliatywnej – koszt na cykl modelu

Analiza, rok*	Koszty jednostkowe na cykl w modelu	Koszty zaktualizowane o wskaźnik inflacji**
Analiza 4: Panitumumab [22], 2017	83,05 zł*	110,51 zł

*koszty na cykl = 2 tyg. w modelu [22] wyniosł 166,09 zł; **GUS [28]

6.6. Koszty opieki terminalnej

W zaawansowanym stadium choroby nowotworowej głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów. Istotnym aspektem jest zwalczanie rosnącej liczby uciążliwych objawów fizycznych, które towarzyszą terminalnej fazie choroby nowotworowej, takich jak ból, utrata apetytu, duszność, nudności, wymioty, zaparcia, zmęczenie, depresja i wiele innych. Skuteczność leczenia objawowego opiera się na dokładnej analizie przyczyn i mechanizmów występujących objawów, co umożliwi wprowadzenie efektywnego leczenia. [30]

Koszty opieki terminalnej, podobnie jak dla kosztów działań niepożądanych, zaczerpnięto z publikowanych analiz ekonomicznych (Tabela 40). W różnych analizach termin "opieka terminalna" miał różne definicje, takie jak 30-dniowa opieka na ostatnim etapie życia [8], intensywna opieka w miesiącach poprzedzających zgon [10] lub postępowanie terapeutyczne u schyłku życia (opieka hospicyjna) [9,22]. Niemniej jednak, we wszystkich tych przypadkach koszty opieki terminalnej były rozliczane jednorazowo w momencie zgonu pacjenta. Aktualny (uwzględniający inflację), średni koszt opieki terminalnej oszacowano na 5 786 zł.

Tabela 40. Koszty leczenia w fazie terminalnej

Analiza, rok*	Koszty jednostkowe	Koszty zaktualizowane o wskaźnik inflacji**
Analiza 1: Niwolumab + ipilimab [8], 2021	6 449,39 zł	7 487,51 zł
Analiza 2: Pembrolizumab [10], 2022	4 217,00 zł	4 571,23 zł
Analiza 3: Triflurydyna/typiracyl [9], 2017	3 608,60 zł	4 802,27 zł
Analiza 4: Panitumumab [22], 2017	4 722,35 zł	6 284,43 zł
Koszt średni		5 786,36 zł

*rok, z którego pochodzą koszty; **GUS [28]

7. Walidacja modelu

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych należy przeprowadzić walidację modelu w zakresie:

- ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych, strukturą modelu oraz błędów syntaktycznych w kodzie programu (walidacja wewnętrzna),
- porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu (walidacja konwergencji),
- zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (walidacja zewnętrzna).

Na etapie dostosowania modelu do danych lokalnych testowano model poprzez użycie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, powtarzalności wyników modelu przy użyciu równoważnych wartości. Analizowano także kod programu w celu wykrycia błędów syntaktycznych. W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej dokonano korekty zidentyfikowanych nieścisłości.

Walidacja konwergencji przeprowadza się poprzez porównanie wyników dla innych analiz dla tej samej technologii medycznej. W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono 3 publikacje oceniające opłacalność zastosowania [31-33] skojarzenia T/T+BEW u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (szczegóły wyszukiwania zamieszczono w rozdz. 13.1.2). Wyniki odnalezionych publikacji wskazują, że oceniana interwencja jest droższa i jednocześnie skuteczniejsza od leczenia monoterapią T/T, co generalnie zgadza się z wnioskami płynącymi z niniejszej analizy.

Można zauważyć, że uzyskanie wyniki zdrowotne są wyższe niż w opublikowanych analizach ekonomicznych (Tabela 41). Różnice wynikają zapewne z wykorzystania w niniejszej analizie najnowszych danych z badania trzeciej fazy [4] oraz przede wszystkim uwzględnienia lokalnej charakterystyki dotyczącej wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab (znacząco mniej pacjentów w warunkach polskiej praktyki klinicznej leczonych było wcześniej BEW), co przekłada się na lepsze wyniki zdrowotne w ogólnej populacji chorych. Natomiast odnalezione publikacje bazują na wynikach badania drugiej fazy Pfeiffer 2020 [34] (Sugiura 2021 [32], Cho 2022 [33]) lub efekt zdrowotny przedstawia jako medianę zaczerpniętą bezpośrednio z badania klinicznego SUNLIGHT (Giuliani 2023 [31]).

Tabela 41. Porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	OS (mediana)		QALY	
	T/T+BEW	T/T	T/T+BEW	T/T
Analiza podstawowa	11,70	7,66	1,11	0,66

Analiza	OS (mediana)		QALY	
	T/T+BEW	T/T	T/T+BEW	T/T
Giuliani 2023 [31]	10,8	7,5	-	-
Cho 2022 [33]	-	-	0,511	0,435
Sugiura 2021 [32]	-	-	0,732	0,501

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono porównując wyniki zdrowotne (w postaci mediany OS) z wynikami pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Bazowano na badaniach odnalezionych w ramach analizy klinicznej (AKL) [11], przy czym wybrano dwa najbardziej aktualne badania o największej liczbie próby (Kagawa 2023 [35], Chida 2021 [36]). Niemal wszystkie badania odnalezione w ramach AKL pochodzą z Japonii, poza jednym które zostało przeprowadzone w Chinach.

Uzyskane wyniki generalnie zgadzają się z wynikami badań z praktyki klinicznej, zastosowanie skojarzenia T/T+BEW jest skuteczniejsze niż leczenie monoterapią T/T. Najliczniejsze badanie Kagawa 2023 [35] wskazuje na jeszcze lepsze wyniki niż uzyskane w niniejszej analizie (mediana OS dla interwencji: 17 mies. vs 11,7 mies.). Natomiast wyniki badania Chida 2021 [36] wydają się potwierdzać wyniki uzyskane w niniejszej analizie. (Tabela 42)

Tabela 42. Porównanie wyników analizy podstawowej z danymi z badań pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej

Analiza	Liczba pacjentów		OS (mediana)		PFS (mediana)	
	T/T+BEW	T/T	T/T+BEW	T/T	T/T+BEW	T/T
Analiza podstawowa	nd	nd	11,7	7,7	6,2	2,9
Kagawa 2023 [35]*	1 787	1 787**	17,0	11,6	-	-
Chida 2021 [36]	139	153	11,5	8,1	4,4	2,5

nd – nie dotyczy; *populacja dopasowania wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*, PSM); **jako komparator 1252 pacjentów stosowało T/T, natomiast 535 regorafenib

8. Założenia analizy wrażliwości

8.1. Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

Poniższa tabela zestawia testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (DSA) kluczowe parametry i założenia. Szczegółowe zestawienie wszystkich parametrów analizy oraz założeń testowanych w ramach DSA wraz z uzasadnieniem i źródłami danych zamieszczono w załączniku (rozdz. 13.4).

Tabela 43. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Referencje
Charakterystyka wejściowa				
Wiek SUNLIGHT	Wiek (lata)	65,43	61,43 po BEW 62,33 bez BEW	AOTMIT [2] DSA: SUNLIGHT [4]
Płeć SUNLIGHT	Płeć – kobiety	39,99%	48,45% po BEW 46,72% bez BEW	
Waga (min, max)	Waga (kg)	74	±20% (59-89)	SUNLIGHT [4], DSA: założenie własne
Wcześniejsze zastosowanie BEW (Koper 2022)	Odsetek pacjentów, u których wcześniej zastosowano BEW	35,8%	30,7%	AOTMIT [2], DSA: Koper 2023 [14], założenie własne
Wcześniejsze zastosowanie BEW (+20%)			+20% (42,9%)	
Parametry kliniczne				
OS - Log-normalny	Przeżycie całkowite	Log-logistyczny	Log-normalny	Szczegóły rozdz. 5.2.2; 5.2.3, DSA: najlepiej dopasowane dane
OS - Weibull			Weibull	
PFS - Log-logistyczny	Przeżycie wolne od progresji choroby	Log-logistyczny – po BEW Log-normalny – bez BEW	Log-logistyczny	
PFS - Weibull			Log-normalny	
ToT - Uogólniony gamma ToT - Weibull ToT - Log-normalny ToT - Log-logistyczny	Czas leczenia	Uogólniony gamma - po BEW Gompertz (T/T w skojarzeniu z BEW oraz BEW) - bez BEW Log-normalny (T/T mono) – bez BEW	Uogólniony gamma dla wszystkich interwencji Weibull – T/T i BEW Log-normalny – BEW i T/T mono Log-logistyczny: T/T mono	Rozdz. 5.2.4
Użyteczności				
Użyteczności zależne od interwencji	Przed progresją (PF) Po progresji choroby (PD)	PF: ██████ PD: ██████	T/T+BEW: PF: ██████ T/T: PF: ██████	SUNLIGHT [4]
Użyteczności – NICE TA886			PF: 0,72 PD: 0,59	SUNLIGHT [4], DSA: NICE TA886 [37], AE Lonsurf 2017 [9]
Użyteczności – AE Lonsurf 2017			PF: 0,73 PD: 0,662	

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Referencje
No disutility AE	Obniżenie użyteczności związane z AEs	Tabela 17	0	SUNLIGHT [4], Sullivan 2006 [38], Nafees 2008 [39], Hunter 2015 [28], DSA: założenie własne
Koszty (zł)				
Zużycie leku - SUNLIGHT	T/T – pojedyncza dawka		T/T+BEW: Bez RSS: 518,40 zł × [redacted] T/T: Bez RSS: 518,40 zł × [redacted]	AOTMIT [2], DSA: SUNLIGHT [4]
T/T – marnowanie się leku			Koszt na cykl leczenia (28 dni): [redacted]	
Koszt BEW - max	Koszt bewacyzumabu (za dawkę)	[redacted]	565,21 zł/dawkę przy RDI = 100%	Komunikat DGL [25], SUNLIGHT [4] DSA: założenia własne
Koszt realizacji programu lekowego (min, max)	Koszt podania realizacji programu	Podanie T/T [redacted] Monitorowanie: [redacted]	±20%	AOTMIT [2] DSA: założenia własne
Koszt podania BEW (max)	Koszt na cykl modelu (7 dni)	[redacted]	[redacted]	AOTMIT [2] DSA: założenia własne – zmiana zasad rozliczania kosztów
Koszty AEs (min, max)	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 38	±20%	[8-10,22,28] DSA: założenia własne
Koszty op. paliatywnej (min, max)	Koszt opieki paliatywnej po progresji choroby	Tabela 39	±20%	[8-10,22,28] DSA: założenia własne
Koszty op. terminalnej (min, max)	Koszt opieki terminalnej	Tabela 40	Tabela 40	[8-10,22,28] DSA: minimalna i maksymalna wartość
Pozostałe parametry				
Brak dyskontowania	Dyskontowanie kosztów	5%	0%	Zgodnie z Wytycznymi HTA [6]
	Dyskontowanie efektów	3,5%	0%	
Horyzont czasowy – 10 lat	Horyzont czasowy	15 lat	10 lat	Wytyczne HTA [6] DSA: Założenia własne
Horyzont czasowy – 20 lat			20 lat	

*jeżeli nie zaznaczono inaczej to wartość przyjęto dla obu subpopulacji

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), BEW – bewacyzumab, DSA – deterministyczna analiza wrażliwości, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PD – Progresja choroby (ang. *progressed disease*), PF – brak progresji choroby (ang. *progression free*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), ToT – czas trwania leczenia (ang. *time of treatment*), T/T – triflurydyna/typiracyl

8.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) poprzez 1 000 symulacji Monte-Carlo z parametrami modelu wybranymi losowo według zadanych im rozkładów dla analizy podstawowej (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). PSA pozwala ocenić jednoczesny wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy w postaci interpretacji graficznej przedstawiono za pomocą:

- wykresów rozrzutu wyników symulacji na płaszczyźnie kosztów-efektywności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w efektach;
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy gotowości do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi AOTMiT [6], zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład
Koszty	Normalny
RDI	Normalny
Częstość świadczeń w programie lekowym	Normalny
% pacjentów z danym świadczeniem	Beta
Często AEs	Beta
Czas trwania AEs	Normalny
Wartość użyteczności	Beta

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), RDI - względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

9. Wyniki analizy ekonomicznej

9.1. Analiza podstawowa

Zestawienie kosztów konsekwencji (Tabela 45) dla analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS wskazuje, że największą część kosztów stanowią koszty leków (T/T w ramach skojarzenia T/T+BEW) i (T/T w monoterapii), odpowiednio w ramieniu interwencji oraz komparatora. Koszty bewacyzumabu stanowią w ramieniu T/T+BEW. Koszty obsługi programu lekowego B.4 stanowią kosztów całkowitych, natomiast koszty monitorowania po progresji to kosztów całkowitych odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora. W ramieniu interwencji koszty opieki terminalnej stanowią kosztów całkowitych, a koszty leczenia zdarzeń niepożądanych to kosztów ogólnych, natomiast w ramieniu komparatora koszty opieki terminalnej stanowią, a koszty leczenia AEs obejmują kosztów całkowitych.

Wzrost kosztów dla porównania interwencja vs komparator obserwuje się we wszystkich kategoriach kosztów poza kosztami opieki terminalnej, co wynika z wydłużenia leczenia w programie lekowym oraz dłuższego przeżycia chorych w ramieniu interwencji.

Niedzyskontowane lata życia (LY) dla uśrednionego pacjenta z ramienia T/T+BEW wynoszą, natomiast w grupie monoterapii T/T są mniejsze o. Odnotowane lata życia przed progresją choroby w ramieniu interwencji są ponad dwukrotnie większe niż w ramieniu komparatora ().

Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Parametr		T/T+BEW	T/T	Różnica	Zmiana %
Koszty (zł)					
Koszty leków	T/T	z RSS			
		bez RSS			
	BEW				
Koszty obsługi programu lekowego					
Koszty podania BEW					
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		1 538	1 421	116	8%
Koszty po progresji		4 595	3 546	1 049	30%
Koszt opieki terminalnej		5 344	5 518	-174	-3%

Parametr	T/T+BEW	T/T	Różnica	Zmiana %
Konsekwencje zdrowotne				
Lata życia - niezdykontowane	1,65	0,99	0,66	67%
Miesiące życia - niezdykontowane	19,82	11,87	7,95	
<i>Przed progresją choroby</i>	<i>lata</i>	0,74	0,32	133%
	<i>miesiące</i>	8,93	3,84	
<i>Po progresji</i>	<i>lata</i>	0,91	0,67	36%
	<i>miesiące</i>	10,89	8,03	
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	1,11	0,66	0,44	67%
Miesiące życia skorygowane o jakość	13,29	7,98	5,31	
<i>Przed progresją choroby</i>	<i>lata</i>	0,55	0,24	128%
	<i>miesiące</i>	6,59	2,89	
<i>Po progresji</i>	<i>lata</i>	0,56	0,43	31%
	<i>miesiące</i>	6,72	5,13	
<i>Zdarzenia niepożądane</i>	-0,002	-0,004	0,0013	-35%

Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) wskazują, że leczenie skojarzeniem T/T+BEW w populacji pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem jelita grubego jest terapią droższą jednak bardziej skuteczną niż stosowanie wyłącznie leczenia triflurydyny/typiracylu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi ██████████

Cenę zbytu netto (cena progowa z RSS) produktu triflurydyny/typiracylu, przy której ICUR równy jest progowi opłacalności stosowania technologii medycznych (190 380 zł/QALY) oszacowano na ██████████ odpowiednio dla opakowań o zawartości 15+6,14 mg × 20 tabl., 15+6,14 mg × 60 tabl., 20+8,19 mg × 20 tabl. oraz 20+8,19 mg × 60 tabl. Są to więc ceny **wyższe o ██████████** niż analogiczne ceny uwzględniające zaproponowany RSS ██████████

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Parametr	T/T+BEW	T/T
Koszty (zł)	████████	████████
Efekty (QALY)	1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)	████████	
Inkrementalne efekty (QALY)	0,44	
ICUR (zł/QALY)	████████	

Parametr		T/T+BEW	T/T
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	██████	
	15+6,14 mg × 60 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	██████	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	██████	

Wyniki analizy użyteczności kosztów **bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka** wskazują, że leczenie skojarzeniem T/T+BEW w populacji pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem jelita grubego jest terapią droższą jednak bardziej skuteczną niż stosowanie wyłącznie leczenia triflurydyny/typiracylu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **110 251 zł**.

Cenę zbytu netto (cena progowa bez RSS) produktu triflurydyny/typiracylu, przy której ICUR równy jest progowi opłacalności stosowania technologii medycznych (190 380 zł/QALY) oszacowano na 4 024,67 zł, 12 074,02 zł, 5 366,23 zł i 16 098,69 zł odpowiednio dla opakowań o zawartości 15+6,14 mg × 20 tabl., 15+6,14 mg × 60 tabl., 20+8,19 mg × 20 tabl. oraz 20+8,19 mg × 60 tabl. Są to więc ceny **wyższe o 90%** niż wnioskowane ceny zbytu netto przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Parametr		T/T+BEW	T/T
Koszty (zł)		██████	██████
Efekty (QALY)		1,11	0,66
Inkrementalne koszty (zł)		48 801	
Inkrementalne efekty (QALY)		0,44	
ICUR (zł/QALY)		110 251	
Cena progowa (zł)	15+6,14 mg × 20 tabl.	4 024,67	
	15+6,14 mg × 60 tabl.	12 074,02	
	20+8,19 mg × 20 tabl.	5 366,23	
	20+8,19 mg × 60 tabl.	16 098,69	

Wyniki analizy dodatkowej

Wyniki analizy przy uwzględnieniu efektu w postaci zdyskontowanych lat oraz miesięcy życia wskazują, że leczenie z zastosowaniem terapii skojarzonej T/T+BEW jest opcją kosztowo-efektywną. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) kosztuje ████████, natomiast koszt za jeden dodatkowy miesiąc życia wynosi

Przy braku uwzględnienia RSS uzyskujemy wyniki na poziomie blisko 81 tys. zł/LYG oraz 6 734 zł za dodatkowy miesiąc życia.

Tabela 48. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY)

Parametr	T/T+BEW	T/T
Z uwzględnieniem RSS		
Koszty (zł)	████████	████████
Efekty (lata życia, LY)	1,55	0,95
Efekt (miesiące życia)	████████	████████
Inkrementalne koszty (zł)	████████	
Inkrementalne efekty (lata życia, LY)	0,60	
Inkrementalne efekty (miesiące życia)	████████	
ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)	████████	
ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)	████████	
Bez uwzględnienia RSS		
Koszty (zł)	████████	████████
Efekty (lata życia, LY)	1,55	0,95
Efekt (miesiące życia)	18,61	11,36
Inkrementalne koszty (zł)	48 801	
Inkrementalne efekty (lata życia, LY)	0,60	
Inkrementalne efekty (miesiące życia)	7,25	
ICER (zł/zyskane lata życia, LYG)	80 813	
ICER (zł/ dodatkowy miesiąc życia)	6 734	

9.2. Analiza wrażliwości

9.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 49, Wykres 20) wskazały stabilność uzyskanych wyników. Przy wszystkich rozpatrywanych zmianach parametrów zastosowanie leczenia skojarzeniem triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem pozostaje strategią droższą a zarazem bardziej efektywną w porównaniu do leczenia wyłącznie triflurydyna/typiracyl.

Największe zmiany obserwuje się dla następujących parametrów:

- Przyjęcie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia powoduje największe wahania współczynnika ICUR: rozkład lognormalny spadek o 11%, rozkład Weibulla wzrost o 37%;
- Założenie, że może dochodzić do marnowania się leku powoduje spadek współczynnika ICUR o 12 pp., ponadto założenie dawkowania zgodnego z wynikami badania SUNLIGHT (powierzchnia ciała pacjentów, RDI) powoduje spadek współczynnika ICUR o 10%;
- Założenie użyteczności zależnych od zastosowanego leczenia powoduje spadek współczynnika ICUR o 10 pp., natomiast przyjęcie użyteczności z NICE TA866 powoduje zwiększenie ICUR o 8%;
- Przyjęcie krzywej PFS na podstawie rozkładu Weibulla zwiększa współczynnik ICUR o 6%;
- Przyjęcie braku dyskontowania powoduje wzrost ICUR o 5%.

Zmiana pozostałych parametrów nieznacznie wpływa na inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (dla większości jest to zmiana do 2 pp.). Należy także zaznaczyć, że dla wszystkich analizowanych parametrów strategia T/T+BEW pozostaje opcją kosztowo-efektywną, tj. współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych dla warunków polskich.

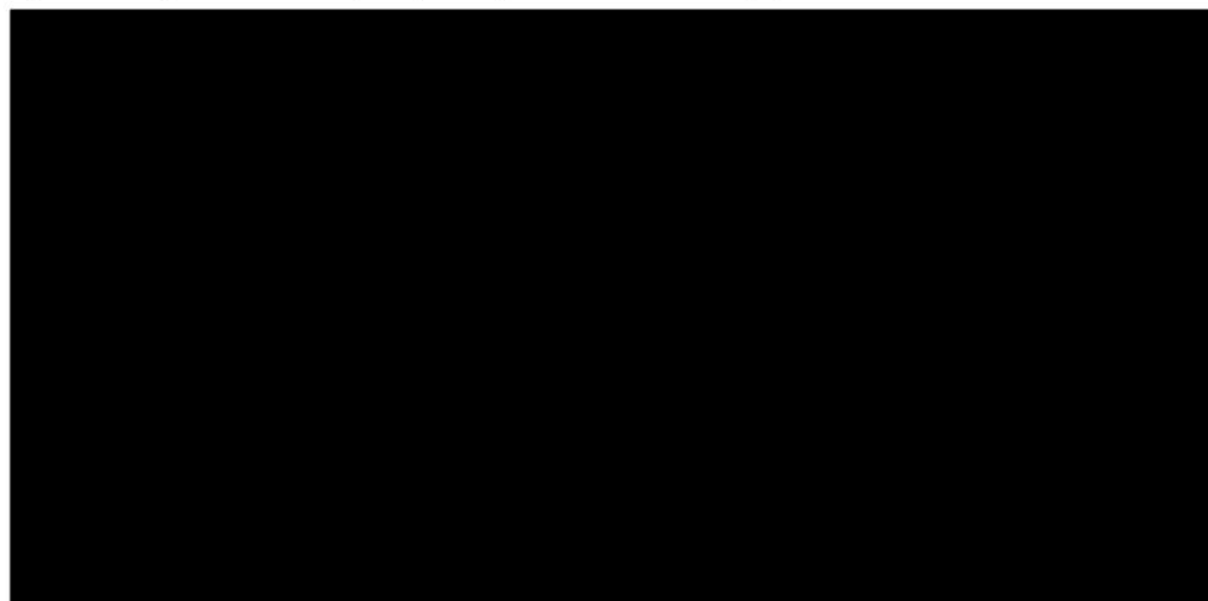
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
Analiza podstawowa	████	0,44	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy = 10 lat	████	0,43	████	████	████	████	████
Horyzont czasowy = 20 lat	████	0,45	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania	████	0,48	████	████	████	████	████
Wiek SUNLIGHT	████	0,45	████	████	████	████	████
Płeć SUNLIGHT	████	0,44	████	████	████	████	████
Waga min	████	0,44	████	████	████	████	████
Waga max	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T – marnowanie się leku	████	0,44	████	████	████	████	████
RDI = 100% (BEW)	████	0,44	████	████	████	████	████
Zużycie T/T z SUNLIGH	████	0,44	████	████	████	████	████
Wcześniejsze zastosowanie BEW (Koper 2022)	████	0,46	████	████	████	████	████

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
Wcześniejsze zastosowanie BEW (+20%)	████	0,41	████	████	████	████	████
Disutility wiek - Ara and Brazier	████	0,44	████	████	████	████	████
Disutility wiek – brak uwzględnienia	████	0,44	████	████	████	████	████
Użyteczność zależna od interwencji - SUNLIGHT	████	0,49	████	████	████	████	████
Użyteczność - NICE TA866	████	0,41	████	████	████	████	████
Użyteczność - AE Lonsurf 2017	████	0,43	████	████	████	████	████
Disutility AE – nie uwzględniono	████	0,44	████	████	████	████	████
OS - Log- normalny	████	0,50	████	████	████	████	████
OS - Weibull	████	0,32	████	████	████	████	████
PFS - Log-logistyczny	████	0,45	████	████	████	████	████
PFS - Log- normalny	████	0,44	████	████	████	████	████
PFS - Weibull	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T+BEW (T/T) - ToT - Uogólniony gamma	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T+BEW (T/T) -ToT - Weibull	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T+BEW (BEW) - ToT - ToT - Uogólniony gamma	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T+BEW (BEW) - ToT - Log- normalny	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T+BEW (BEW) - ToT - Weibull	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T - ToT - Uogólniony gamma	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T - ToT - Log-logistyczny	████	0,44	████	████	████	████	████
T/T - ToT - Log-normalny	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty terminalne - minimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty terminalne - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej - minimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty AEs - minimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty AEs - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty podanie BEW - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
Koszty podania T/T - minimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty podania T/T - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty monitorowania T/T - minimum	████	0,44	████	████	████	████	████
Koszty monitorowania T/T - maksimum	████	0,44	████	████	████	████	████

Wykres 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS



Podobnie dla wariantu bez uwzględnienia RSS (Tabela 50, Wykres 21) interwencja pozostaje strategią droższą i jednocześnie skuteczniejszą od komparatora. Dla wszystkich analizowanych parametrów T/T+BEW pozostaje strategią opłacalną kosztowo.

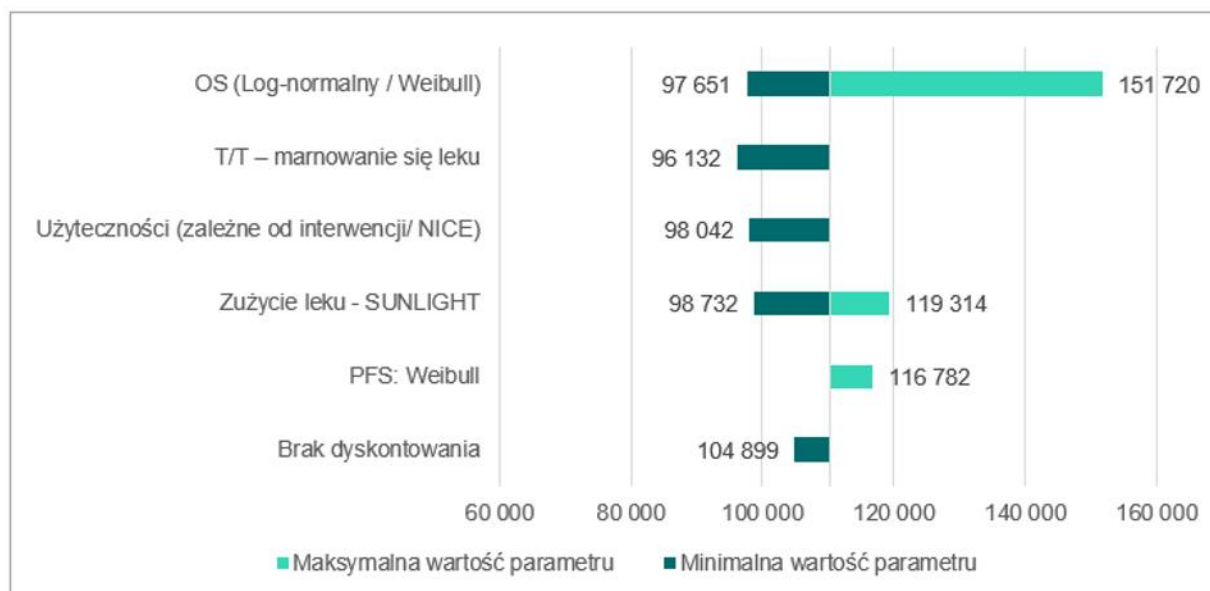
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
Analiza podstawowa	48 801	0,44	110 251	4 024,67	12 074,02	5 366,23	16 098,69
Horyzont czasowy = 10 lat	48 702	0,43	112 659	3 922,10	11 766,30	5 229,47	15 688,40
Horyzont czasowy = 20 lat	48 838	0,45	109 276	4 067,35	12 202,05	5 423,13	16 269,40
Brak dyskontowania	50 654	0,48	104 899	4 285,46	12 856,37	5 713,94	17 141,82
Wiek SUNLIGHT	48 802	0,45	107 730	4 137,62	12 412,87	5 516,83	16 550,49
Płeć SUNLIGHT	48 802	0,44	110 248	4 024,84	12 074,52	5 366,45	16 099,36
Waga min	47 354	0,44	106 982	4 112,31	12 336,93	5 483,08	16 449,24
Waga max	50 249	0,44	113 521	3 937,03	11 811,10	5 249,38	15 748,14

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
T/T – marnowanie się leku	42 552	0,44	96 132	3 457,85	10 373,55	4 610,47	13 831,40
RDI = 100% (BEW)	49 892	0,44	112 716	3 958,61	11 875,83	5 278,15	15 834,45
Zużycie T/T z SUNLIGH	43 397	0,44	98 042	4 727,23	14 181,69	6 302,97	18 908,92
Wcześniejsze zastosowanie BEW (Koper 2022)	50 180	0,46	108 217	4 134,38	12 403,15	5 512,51	16 537,53
Wcześniejsze zastosowanie BEW (+20%)	46 863	0,41	113 462	3 865,32	11 595,96	5 153,76	15 461,28
Disutility wiek - Ara and Brazier	48 801	0,44	111 183	3 985,24	11 955,71	5 313,65	15 940,95
Disutility wiek – brak uwzględnienia	48 801	0,44	109 830	4 042,45	12 127,36	5 389,94	16 169,81
Użyteczność zależna od interwencji -SUNLIGHT	48 801	0,49	98 732	4 620,09	13 860,26	6 160,12	18 480,35
Użyteczność - NICE TA866	48 801	0,41	119 314	3 673,75	11 021,24	4 898,33	14 694,98
Użyteczność - AE Lonsurf 2017	48 801	0,43	114 265	3 855,20	11 565,59	5 140,26	15 420,79
Disutility AE – nie uwzględniono	48 801	0,44	110 572	4 012,10	12 036,29	5 349,46	16 048,39
OS - Log-normalny	49 276	0,50	97 651	4 723,11	14 169,32	6 297,47	18 892,42
OS - Weibull	47 834	0,32	151 720	2 717,46	8 152,37	3 623,28	10 869,83
PFS - Log-logistyczny	49 829	0,45	111 926	3 950,41	11 851,23	5 267,21	15 801,64
PFS - Log-normalny	48 989	0,44	110 857	3 998,15	11 994,45	5 330,87	15 992,60
PFS - Weibull	50 912	0,44	116 782	3 732,54	11 197,63	4 976,72	14 930,17
T/T+BEW (T/T) - ToT - Uogólniony gamma	49 137	0,44	111 009	3 988,39	11 965,18	5 317,86	15 953,57
T/T+BEW (T/T) - ToT - Weibull	49 240	0,44	111 243	3 977,35	11 932,06	5 303,14	15 909,42
T/T+BEW (BEW) - ToT - ToT - Uogólniony gamma	48 856	0,44	110 375	4 021,78	12 065,33	5 362,37	16 087,10
T/T+BEW (BEW) - ToT - Log-normalny	49 154	0,44	111 049	4 004,11	12 012,34	5 338,82	16 016,45
T/T+BEW (BEW) - ToT - Weibull	48 835	0,44	110 327	4 022,59	12 067,76	5 363,45	16 090,35
T/T - ToT - Uogólniony gamma	48 628	0,44	109 859	4 045,39	12 136,16	5 393,85	16 181,54
T/T - ToT - Log-logistyczny	48 688	0,44	109 995	4 048,00	12 144,01	5 397,34	16 192,01
T/T - ToT - Log-normalny	48 970	0,44	110 632	4 010,45	12 031,34	5 347,26	16 041,79
Koszty terminalne - minimum	48 838	0,44	110 334	4 022,61	12 067,83	5 363,48	16 090,44
Koszty terminalne - maksimum	48 750	0,44	110 136	4 027,56	12 082,67	5 370,08	16 110,23
Koszty opieki paliatywnej - minimum	48 592	0,44	109 778	4 035,30	12 105,89	5 380,40	16 141,19

Parametr	Różnica kosztów (zł)	Różnica efektów (QALY)	ICUR (zł/QALY)	Cena zbytu netto			
				15 mg x 20	15 mg x 60	20 mg x 20	20 mg x 60
Koszty opieki paliatywnej - maksimum	49 011	0,44	110 725	4 014,05	12 042,14	5 352,06	16 056,18
Koszty AEs - minimum	48 778	0,44	110 199	4 026,25	12 078,75	5 368,33	16 104,99
Koszty AEs - maksimum	48 825	0,44	110 304	4 023,10	12 069,29	5 364,13	16 092,38
Koszty podanie BEW - maksimum	49 325	0,44	111 434	3 992,98	11 978,93	5 323,97	15 971,90
Koszty podania T/T - minimum	48 427	0,44	109 405	4 046,87	12 140,60	5 395,82	16 187,46
Koszty podania T/T - maksimum	49 176	0,44	111 098	4 002,48	12 007,44	5 336,64	16 009,92
Koszty monitorowania T/T - minimum	48 391	0,44	109 323	4 049,01	12 147,02	5 398,68	16 196,03
Koszty monitorowania T/T - maksimum	49 212	0,44	111 180	4 000,34	12 001,01	5 333,78	16 001,35

Wykres 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS



9.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

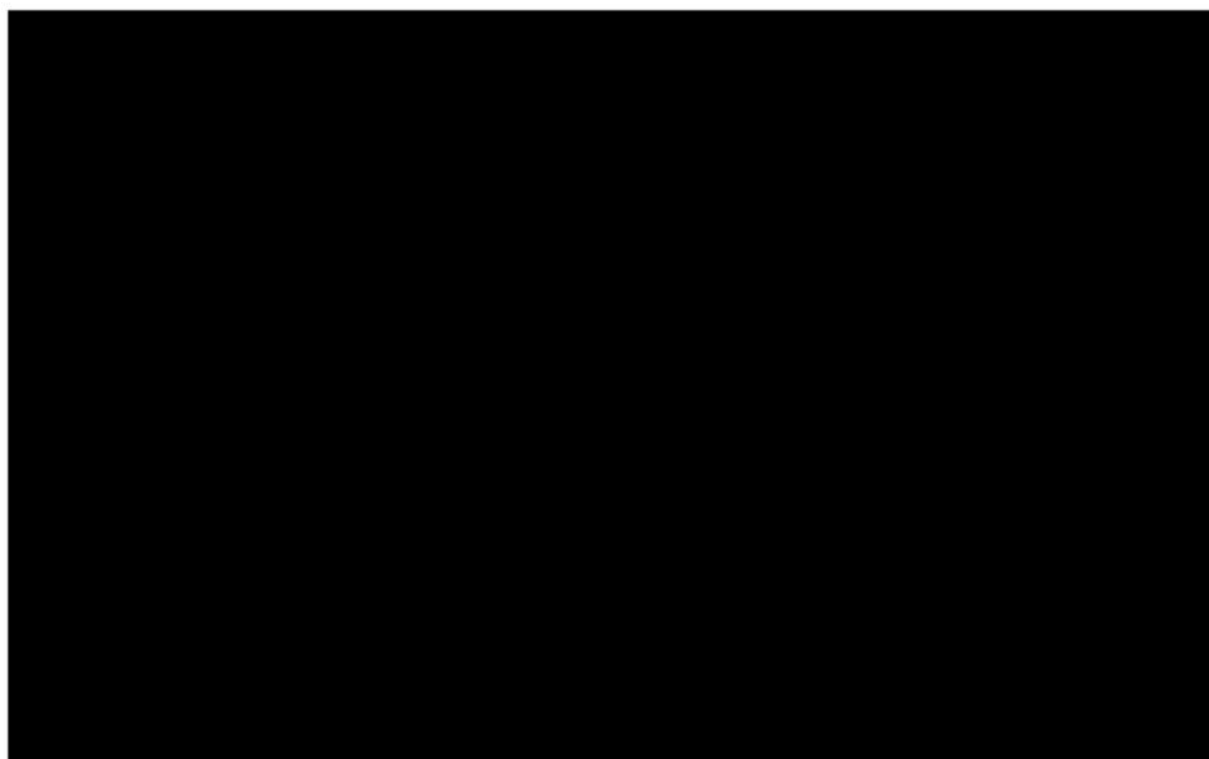
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), oszacowanej w oparciu o wartości średnie kosztów i efektów zdrowotnych dla 1 000 iteracji, są zbliżone z wynikami analizy podstawowej. Współczynniki ICUR przy uwzględnieniu RSS wynoszą [czarna kropka] (analiza podstawowa) vs [czarna kropka] zł/QALY (analiza probabilistyczna). Przy braku uwzględnienia RSS, współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio 110 251 vs 110 117 zł/QALY dla wyników analizy podstawowej vs PSA. (Tabela 46, Tabela 47, Tabela 51)

Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej

Parametr	T/T+BEW	T/T
Z uwzględnieniem RSS		
Koszty (zł)	■	■
Efekty (QALY)	1,11	0,67
Inkrementalne koszty (zł)	■	
Inkrementalne efekty (QALY)	0,44	
ICUR (zł/QALY)	■	
Bez uwzględnienia RSS		
Koszty (zł)	■	■
Efekty (QALY)	1,11	0,67
Inkrementalne koszty (zł)	48 800	
Inkrementalne efekty (QALY)	0,44	
ICUR (zł/QALY)	110 117	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) w postaci wykresu rozrzutu pokazują, że wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, czyli skojarzenie T/T+BEW jest droższe i lepsze od komparatora.

Wykres 22. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS

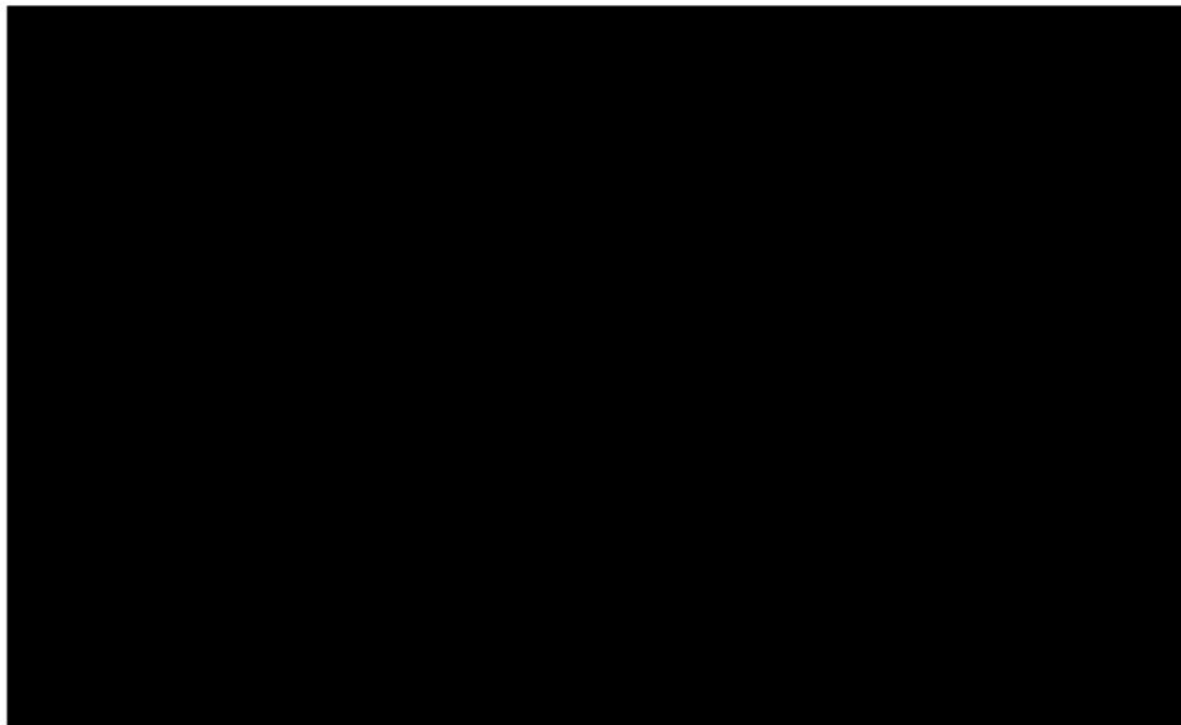


Deterministic – wyniki analizy podstawowej, *Incremental costs* – koszty inkrementalne, *Incremental QALYs* – efekty (QALY) inkrementalne, *Probabilistic* – wyniki PSA

Wyniki analizy PSA wskazują, że z blisko 100% prawdopodobieństwem uzyskany wynik (z uwzględnieniem RSS) będzie kosztowo-efektywny. Krzywa opłacalności umieszczona

poniżej wskazuje, że dla progu opłacalności (WTP, ang. *willingness to pay*) na poziomie 100 tys. zł/QALY, z niemal 100% prawdopodobieństwem, zastosowanie interwencji jest opłacalne kosztowo.

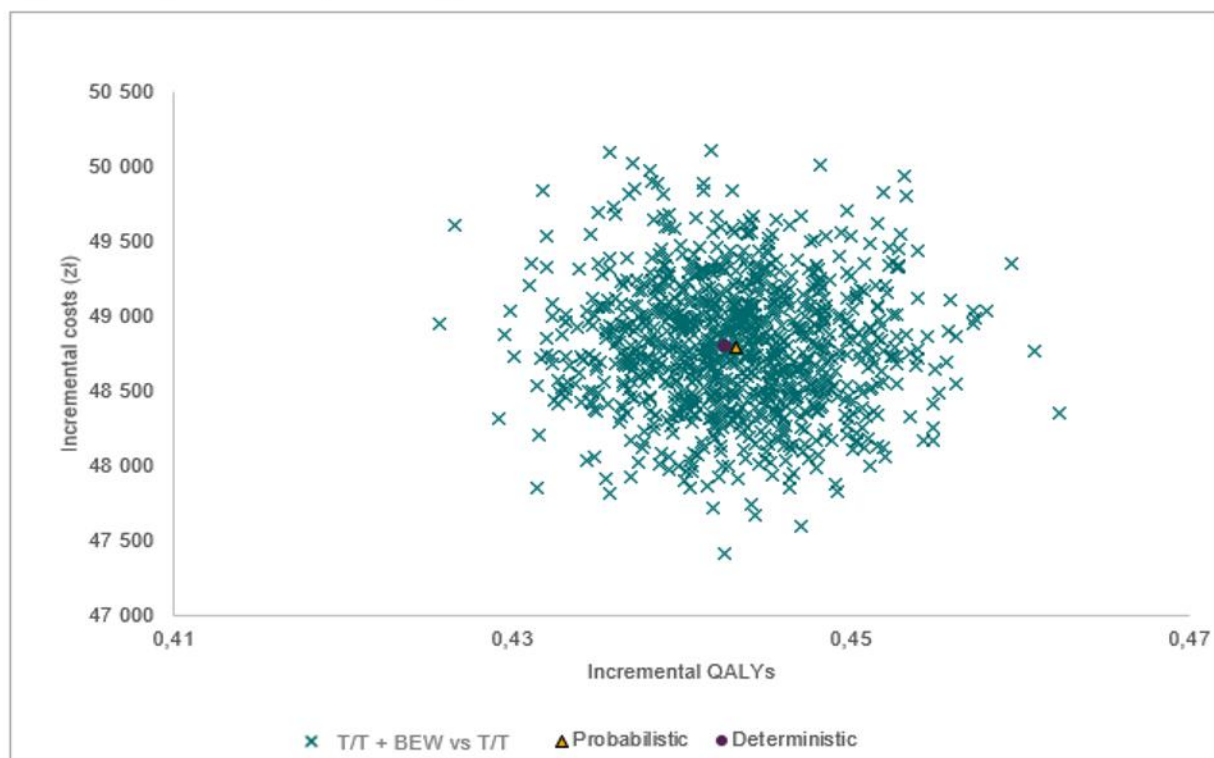
Wykres 23. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS



WTP – próg opłacalności, ang. *willingness to pay*

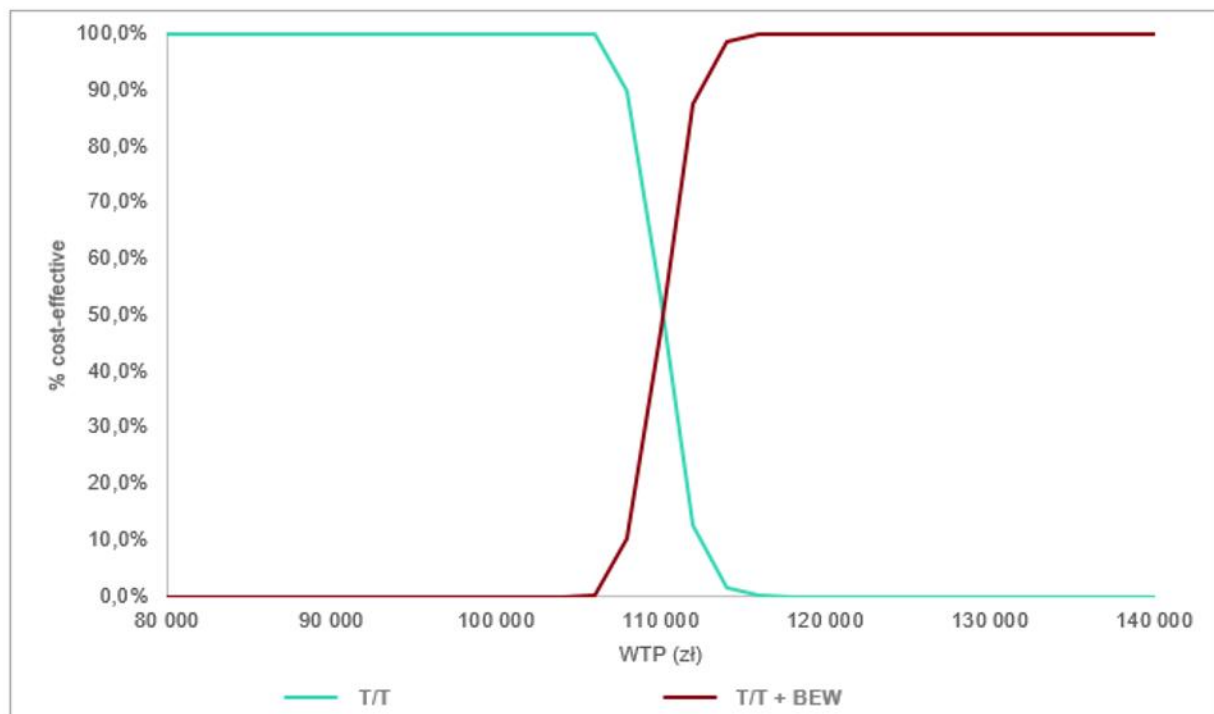
Podobnie jak dla wariantu z RSS wyniki bez uwzględnienia RSS wskazują, że wszystkie symulacje znajdują się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności – T/T+BEW pozostaje strategią droższą, jednak bardziej skuteczną (Wykres 24). Prawdopodobieństwo uzyskania wyniku kosztowo-efektywnego przy braku uwzględnienia RSS wynosi niemal 100% przy aktualnym progu opłacalności (190 380 zł/QALY). Próg w wysokości 116 tys. zł/QALY z niemal 100% prawdopodobieństwem zapewniłby że interwencja będzie opcją kosztowo-efektywną (Wykres 25).

Wykres 24. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS



Deterministic – wyniki analizy podstawowej, *Incremental costs* – koszty inkrementalne, *Incremental QALYs* – efekty (QALY) inkrementalne, *Probabilistic* – wyniki PSA

Wykres 25. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS



WTP – próg opłacalności, ang. *willingness to pay*

10. Ograniczenia modelu ekonomicznego

Modelowanie odbywa się poprzez ważenie wyników dla dwóch odrębnych populacji: pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab oraz dla pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem. Nie wykorzystano wyników bezpośrednio dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*) z badania SUNLIGHT [4], ponieważ odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej leczenie bewacyzumabem jest znacząco wyższy wśród chorych włączonych do badania klinicznego (72,2%) niż w polskiej praktyce klinicznej (35,8%). Dodatkowo badanie kliniczne SUNLIGHT wskazuje, że wyniki uzyskane u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab są nieco lepsze niż u chorych wcześniej leczonych BEW. Dlatego wydaje się, że zastosowane podejście w najlepszy sposób odzwierciedla rzeczywistą sytuację w Polsce oraz potencjalne korzyści płynące z zastosowania skojarzenia T/T+BEW wśród polskich pacjentów. Dodatkowo odsetek pacjentów wcześniej stosujących BEW pozyskano z najbardziej wiarygodnego źródła informacji jakim jest analiza AOTMiT [2], bazująca na danych Narodowego Funduszu Zdrowia o wszystkich pacjentach leczonych T/T w Polsce do października 2022 r.

Założono, że leczenie z zastosowaniem triflurydyny/typiracylu jest ostatnią linią aktywnego leczenia chorych z rakiem jelita grubego. Jak wskazują wyniki opracowania AOTMiT [2] w przeważającej większości przypadków terapia T/T było ostatnią linią leczenia (jedynie 4 z 4 379 pacjentów stosowało kolejną linię leczenia). Jednak należy pamiętać, że decyzje dotyczące kolejnych terapii po zastosowaniu triflurydyny/typiracylu powinny być podejmowane indywidualnie, uwzględniając stan zdrowia pacjenta, jego preferencje oraz dostępność i ewentualne korzyści terapeutyczne wynikające z kolejnych opcji leczenia. Przypuszczać jednak należy, że celem kolejnych opcji terapeutycznych będzie przede wszystkim kontrola objawów, poprawa jakości życia oraz opóźnienie postępu choroby, zamiast bezpośredniego wydłużenia przeżycia chorych. Pominięcie kolejnych linii leczenia wydaje się założeniem konserwatywnym, wpływającym na niekorzyść interwencji. Nie uwzględnia bowiem kosztów kolejnych terapii w ramieniu komparatora, które miałyby już miejsce w pierwszym roku horyzontu czasowego (czas stosowania monoterapii T/T trwa zaledwie kilka miesięcy).

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena proponowanych zmian w warunkach finansowania ze środków publicznych leczenia chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego. Wnioskowane jest rozszerzenie warunków refundacyjnych dla produktu Lonsurf o zastosowanie w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w ramach istniejącego programu lekowego B.4.

Obecne zapisy programu lekowego B.4 nie ograniczają zastosowania triflurydną z typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie określono czy T/T ma być użyty jako monoterapia czy też w skojarzeniu z innym lekiem. Wydaje się, że przeszkodą w finansowaniu wnioskowanego skojarzenia są zapisy Załącznika C.82.c określające warunki finansowania bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Przede wszystkim ograniczenie stanowią warunki stosowania BEW (1) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę oraz (2) w jednej, wybranej linii leczenia.

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, a skonstruowanym w programie *Microsoft Excel*® i dostosowanym do warunków lokalnych poprzez oszacowanie i wprowadzenie polskich danych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności. Ponadto, model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii, kosztów stanów zdrowotnych i działań niepożądanych).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej zastosowanie triflurydyny/typiracylu, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Przyjęto, że z uwagi na pełne finansowanie leków stosowanych w ramach programów lekowych, jak i chemioterapii perspektywa płatnika publicznego będzie tożsama z perspektywą wspólną płatników.

Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 15 letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Natomiast

efektywną, tj. współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wyniki PSA w postaci wykresu rozrzutu wskazują na użyteczność kosztową T/T+BEW – wszystkie symulacje w postaci ICUR przyjmują wartość nieprzekraczającą progu opłacalności. Krzywa akceptowalności wskazuje, że dla progu opłacalności równego ██████ zł/QALY (bez RSS: 116 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej interwencji jest bliskie 100%. Dlatego z dużym stopniem pewności uzyskany wynik będzie poniżej aktualnego progu opłacalności w warunkach polskich.

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych odnaleziono 3 publikacje oceniające zastosowanie skojarzenia T/T+BEW u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, po wcześniejszym leczeniu. Dwa z nich bazują na wynikach badania drugiej fazy, a trzecie efekt zdrowotny przedstawia jako medianę OS zaczerpniętą bezpośrednio z badania klinicznego SUNLIGHT. Pomimo tego wyniki odnalezionych publikacji wskazują, że oceniana interwencja jest droższa i jednocześnie skuteczniejsza od leczenia monoterapią T/T, co potwierdza wnioski płynące z niniejszej analizy.

Dane o rzeczywistej praktyce klinicznej (Japonia) potwierdzają, że zastosowanie T/T+BEW jest skuteczniejsze niż leczenie wyłącznie T/T. Najlichniesze badanie Kagawa 2023 wskazuje na jeszcze lepsze wyniki niż uzyskane w niniejszej analizie (mediana OS dla interwencji dłuższa o ponad 5 miesięcy niż uzyskana w procesie modelowania). Natomiast wyniki badania Chida 2021 wydają się potwierdzać wyniki uzyskane w niniejszej analizie. Należy mieć na uwadze, że na wyniki może mieć wpływ lokalna praktyka kliniczna, jak np. wcześniejsza ekspozycja na BEW, czy zastosowanie i rodzaj kolejnych linii leczenia onkologicznego.

12. Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii skojarzonej triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod w ramach programu lekowego B.4 jest strategią opłacalną kosztowo a współczynnik ICUR osiąga wartość [REDACTED] ustawowego progu opłacalności. Wyniki analizy wrażliwości (zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej) z prawdopodobieństwem bliskim 100% wskazują, że wyniki pozostaną kosztowo-efektywne, tj. współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wyniki analizy sugerują, że leczenie triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem zapewnia znaczące wydłużenie przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, dla których nie ma już dostępnych efektywnych opcji leczenia. Potwierdza to, że stosowanie skojarzenia T/T+BEW może przynieść istotne korzyści kliniczne, poprawiając jakość i długość życia chorych. Ponadto, uwzględniając efektywność kosztową, można stwierdzić, że koszty związane z terapią są uzasadnione w kontekście osiąganych korzyści zdrowotnych, co podkreśla znaczenie tego leczenia dla populacji pacjentów z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi.

Dodatkowo, należy zauważyć, że zarówno triflurydyna/typiracyl, jak i bewacyzumab są już dostępne w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego w warunkach polskich, a ośrodki oraz specjaliści posiadają doświadczenie w ich stosowaniu. Dzięki temu, leczenie skojarzone terapii T/T w ramach programu lekowego oraz chemioterapii BEW nie będzie stanowić dodatkowego obciążenia dla organizacji ochrony zdrowia. Jednocześnie nowa opcja leczenia może być dostosowana do indywidualnych potrzeb oraz charakterystyki pacjentów onkologicznych.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskuje się, że zastosowanie skojarzenia T/T+BEW zamiast monoterapii T/T pozwoli na wydłużenie życia ponad [REDACTED] pacjentom łącznie o [REDACTED] lat życia (LYs) oraz o [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALYs).

13. Załączniki

13.1. Załącznik 1 – Przegląd systematyczny

13.1.1. Użyteczności stanów zdrowia

Strategię wyszukiwania zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla triflurydyny/typiracylu [9] z 2017 r. i zaktualizowano ją przyjmując okres wyszukiwania od marca 2017 r., kiedy to pierwotnie przeprowadzono wyszukiwanie.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania – PubMed (05.02.2024)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
#1	EQ 5D [tw]	13 212
#2	EuroQoL [tw]	8 620
#3	EQ-5D-3L [tw]	1 774
#4	Utility[tw]	270 286
#5	QALY [tw]	12 484
#6	Time trade-off [tw]	1 441
#7	Standard gamble [tw]	911
#8	health status indicator [tw]	54
#9	cost-utility [tw]	6 598
#10	cost-effectiveness [tw]	78 823
#11	EQ5D [tw]	9 691
#12	quality of life [tw]	452 904
#13	"Quality of Life" [MeSH Terms]	281 403
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	777 403
#15	metastatic colorectal cancer [tw]	10 835
#16	metastatic colon cancer [tw]	1 219
#17	#15 OR #16	11 871
#18	#14 AND #17	980
#19	#14 AND #17 Filters: from 2017/3/14	459

[tw] – [Text Word]; uwzględnia wszystkie słowa i liczby w następujących zakresach w PubMed: title, abstract, other abstract, MeSH terms, MeSH Subheadings, Publication Types, Substance Names, Personal Name as Subject, Corporate Author, Secondary Source, Comment/Correction Notes, and Other Term [41]

Tabela 53. Strategia wyszukiwania – Cochrane (05.02.2024)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
#1	(EQ 5D):ti,ab,kw	10 160
#2	(EQ5D):ti,ab,kw	1 405
#3	(EuroQoL):ti,ab,kw	5 171
#4	(utility):ti,ab,kw	18 830

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
#5	(QALY):ti,ab,kw	4 091
#6	(Time trade-off):ti,ab,kw	368
#7	(standard gamble):ti,ab,kw	112
#8	(heath status indicator):ti,ab,kw	1
#9	(cost-utility):ti,ab,kw	2 585
#10	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	25 698
#11	(quality of life):ti,ab,kw	165 051
#12	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	904
#13	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	43 082
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	194 284
#15	(metastatic colorectal cancer):ti,ab,kw	5 014
#16	(metastatic colon cancer):ti,ab,kw	892
#17	#15 OR #16	5 236
#18	#14 AND #17	896
#19	#13 AND #17 with Cochrane Library publication date from Mar 2017 to present	656

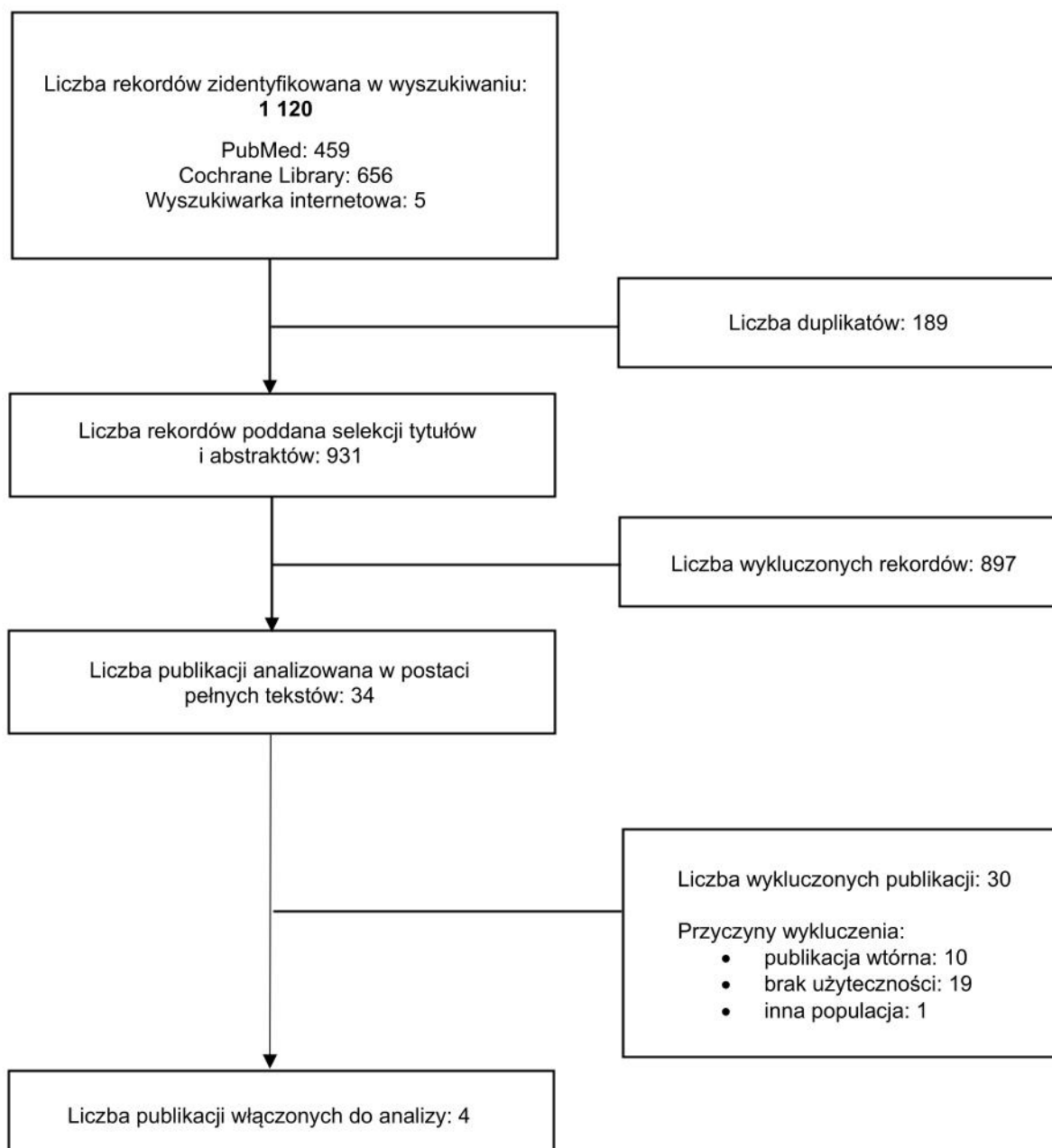
ti,ab,kw – tytuł, abstrakt, kwerenda

Publikacje włączono do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria zamieszczone w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54. Kryteria włączenia użyteczności stanów zdrowia [9]

Kryteria włączenia	
Metoda badania:	użyteczności wyznaczone metodą bezpośrednią lub pośrednią dla stanów zdefiniowanych jak w modelu
Użyteczności dla:	pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego
Stan publikacji:	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Ograniczenia językowe:	angielski, niemiecki, francuski, polski

Diagram 2. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności



W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 34 publikacje pełnotekstowe, z których wykluczono 30 publikacji. Większość publikacji (19) wyłączono ze względu na brak użyteczności w rozważanych stanach zdrowotnych oraz wykorzystanie danych z innej publikacji (10) włączonej do analizy [9]. (Tabela 55)

Tabela 55. Publikacje wykluczone z analizy użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Bullement 2018 [42]; Patel 2021 [43]; Cho 2018 [44]; Cho 2022 [33]; Sugiura 2021 [32]; Sugiura 2023 [45]; Kashiwa 2020 [46]; Gourzoulidis 2019 [47]; Li 2021 [48]; Zhang 2020 [49]	Publikacja wtórna; wykorzystano dane z badania CORRECT (uwzględniono w analizie dla T/T w 2017 r.)
Shi 2022 [50]; Peng 2020 [51]; Weiss 2022 [52]; Hamers 2022 [53]; Wolstenholme 2020 [54]; Kopetz 2022 [55]; Goldstein 2017 [56]; Sherman 2019 [57]; Uyl-de Groot 2018 [58]; Lehtomäki 2022 [59]; Cheung 2020 [60]; Lee 2017 [61]; Hofheinz 2022 [62]; Riechelmann 2019 [63]; Zadło 2018 [64]; Degeling 2020 [65]; Franken 2017 [66]; Giuliani 2023 [31]; Chu 2019 [67]	Brak użyteczności lub QoL w rozważanych stanach zdrowotnych
Kristin 2021 [68]	Inna populacja (pierwsza linia leczenia raka jelita grubego)

Do analizy włączono 4 publikacje dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (Tabela 56). Z uwagi na metodę pomiaru, w ramach analizy wrażliwości nie wykorzystano wyników publikacji Guan 2021 [69]. Ponadto badanie Trouiller 2022 [70] dotyczy pacjentów z mutacją BRAF V600E dlatego jego wyników również nie zdecydowano się wykorzystywać w niniejszej analizie. Pozostałe dwie publikacje [9,37] wykorzystujące preferowaną metodę pomiaru EQ-5D testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 56. Badania włączone do oceny użyteczności stanów zdrowia

Badanie	AE Lonsurf 2017 (Zlecenie MZ 97/2017) [9]	NICE TA866 [37]	Guan 2021 [69]	Trouiller 2022 [70]
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego po nieskutecznym wcześniejszym leczeniu ¹	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego, ≥3 linia leczenia	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z typem dzikim genu KRAS, ≥3 linia leczenia	Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszej terapii systemowej
Typ badania: źródło (metoda pomiaru)	Analiza ekonomiczna CORRECT Stein 2014 [71] (EQ-5D-3L)	NICE Ocena technologii medycznych ² CORRECT, CONCUR (EQ-5D-3L)	Analiza ekonomiczna Hoyle 2013 [72] (HUI3)	Analiza ekonomiczna - BEACON (EQ-5D-5L)
Kraj analizy	Polska	Wielka Brytania	Chiny	Francja (użyto taryf francuski do oszacowania użyteczności)
Przed progresją choroby (PFS)	0,73 (SE: 0,01)	0,72 (SE: 0,005)	0,78	0,883 (SD: 0,159) ³
Po progresji choroby	0,662 (SE:0,058)	0,59 (SE: 0,014)	0,69	0,840 (SD: 0,211) ³

¹chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod; ²Technology appraisal guidance; ³oba ramiona w badaniu BEACON

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), HUI – skala oceny jakości życia (ang. *health utility index*)

13.1.2. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych wykonano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych. Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w poszczególnych bazach znajdują się w analizie klinicznej [11]. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w bazie CRD [73] (Tabela 57).

Tabela 57. Strategia wyszukiwania – CRD (22.02.2024)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(Lonsurf)	2
2	(trifluridine) AND (tipiracil)	4
3	("tas 102")	1
4	#1 OR #2 OR #3	4
5	(bevacizumab)	272
6	(avastin)	48
7	(nsc 704865)	0
8	(I01fg01)	0
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	275
10	#4 OR #9	1

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęto podczas selekcji odnalezionych badań.

Tabela 58. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię chemioterapii
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> Triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Triflurydyna/typiracyl
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Raporty HTA Analizy ekonomiczne typu kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w formie pełnotekstowej
Język	<ul style="list-style-type: none"> Prace opublikowane w j. polskim i angielskim
Kryteria wyłączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż wskazana w kryteriach włączenia, w tym w szczególności populacja stosująca skojarzenie T/T+BEW w pierwszej linii leczenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Inna niż skojarzenie triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Inny niż monoterapia T/T
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Brak formy pełnotekstowej publikacji
Język	<ul style="list-style-type: none"> Język publikacji inny niż wskazany w kryteriach włączenia

Diagram 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

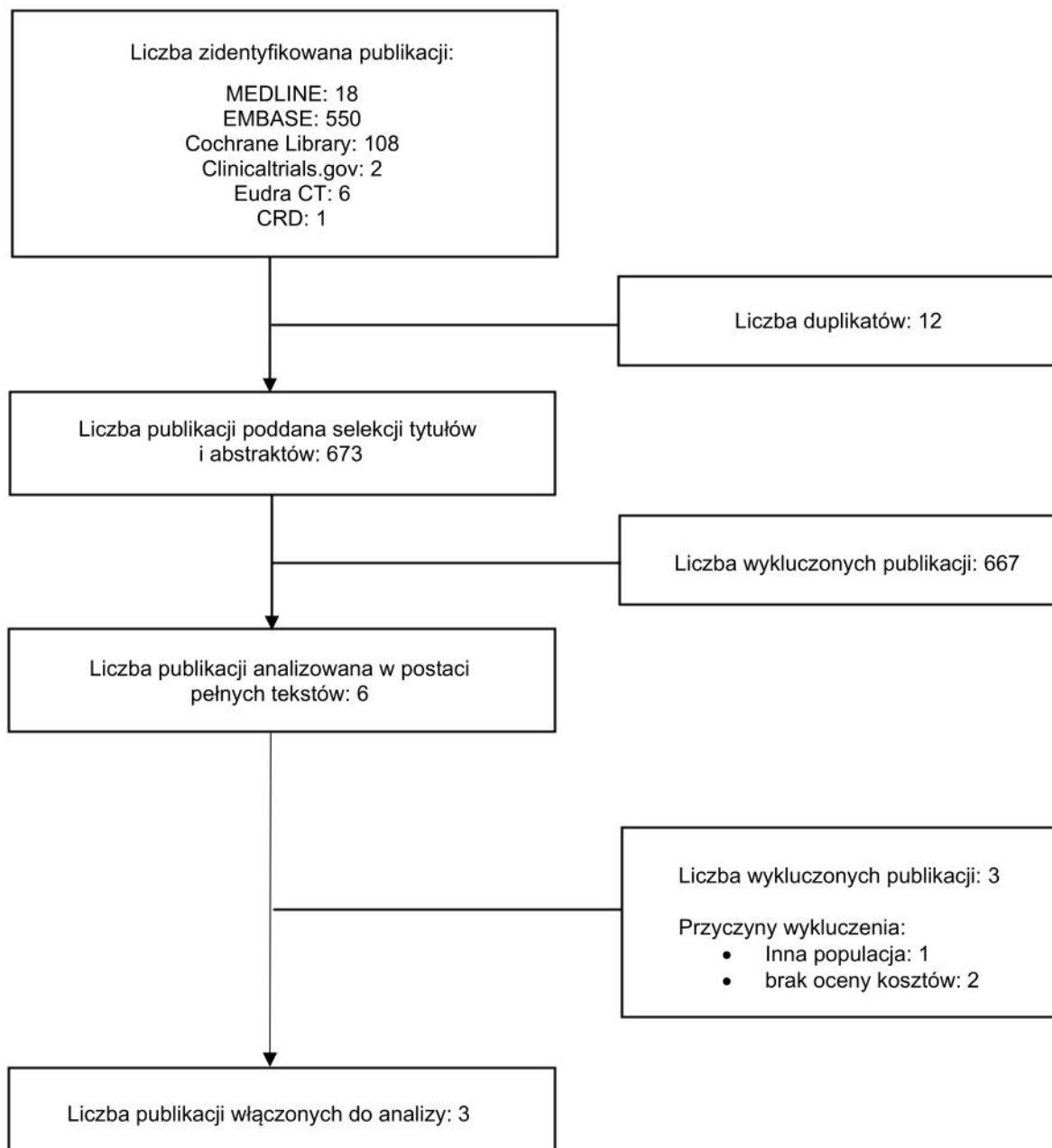


Tabela 59. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Parametr	Giuliani 2023 [31]	Sugiura 2021 [32]	Cho 2022 [33]
Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, trzecia linia leczenia	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego
Interwencje	T/T+BEW vs T/T	T/T+BEW vs T/T	Regorafenib z zoptymalizowaną dawką vs T/T+BEW Regorafenib z zoptymalizowaną dawką vs T/T

Parametr	Giuliani 2023 [31]	Sugiura 2021 [32]	Cho 2022 [33]
Sposób modelowania analizy, typ analizy	Porównanie kosztów i efektów, analiza kosztów efektywności bez modelowania	Model Markowa, analiza koszty-żyteczność	Model Markowa, analiza koszty-żyteczność
Koszty	Koszty leków (oficjalny cennik AIFA)	Koszty leków, koszty podania i wizyt związanych z podaniem chemioterapii, koszty leczenia AEs	Koszty leków, leczenia AEs, oraz rutynowej opieki medycznej
Efekty zdrowotne	Mediana OS	QALY	QALY
Stopa dyskontowa	Brak	3,5% dla kosztów i efektów	5% dla kosztów i efektów
Horyzont czasowy, długość cyklu	Koszty w okresie życia (mediana OS), brak cyklu	30 cykli (60 miesięcy), 8 tygodni	3-letni, miesięczny
Państwo, perspektywa analizy	Włochy, perspektywa płatnika publicznego	Japonia, perspektywa płatnika publicznego	USA, perspektywa płatnika w USA
Wyniki	Mediana OS (miesiące): T/T+BEW: 10,8 T/T: 7,5 Koszty całkowite (€): T/T+BEW: 20 011,75 T/T: 4 617,90 ICER: 4 664,80 € za zyskany miesiąc życia	QALY: T/T+BEW: 0,732 T/T: 0,501 Inkrementalne QALY: 0,231 Koszty całkowite (\$): T/T+BEW: 8 424 T/T: 3 435 Inkrementalne koszty (\$): 4 989 ICUR (\$/QALY): 21 554	QALY: T/T+BEW: 0,511 T/T: 0,435 Koszty całkowite (\$): T/T+BEW: 124 746 T/T: 66 545
Ograniczenia	Uwzględnienie wyłącznie kosztów leków (które stanowią około 55% ogólnych wydatków medycznych). Uwzględniono koszty oficjalne, bez uwzględnienia rzeczywistych kosztów z instrumentami dzielenia ryzyka. Efekty zaczerpnięte bezpośrednio z badania klinicznego SUNLIGHT.	Efektywność zastosowania skojarzenia T/T+BEW zaczerpnięto z fazy badań klinicznych 1 i 2 z niewielką liczbą pacjentów. Żyteczność zaczerpnięto ze źródeł pośrednich. Wg autorów konieczne jest zbadanie jakości życia w bezpośrednim badaniu na pacjentach leczonych skojarzeniem T/T+BEW.	Skuteczność interwencji oszacowano w oparciu o medianę PFS i OS (metoda DEALE) – wskazane jest wykorzystanie danych z poziomu pacjenta. Interwencje T/T oraz T/T+BEW nie porównywano bezpośrednio, a jedynie stanowiły komparator dla regorafenu z zoptymalizowaną dawką. Dane o skuteczności T/T pochodzą z badania 2 fazy.

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco (Italian Medicines Agency, BEW – bewacyzumab, ICER – inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), ICUR – inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ang. *incremental cost-utility ratio*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), T/T – triflurydyna/typiracyl

13.2. Załącznik 2 – Zgony z przyczyn naturalnych

Tabela 60. Tablice trwania życia w 2022 r (prawdopodobieństwo zgonu) [74]

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
40	0,002690	0,000910	71	0,038360	0,018620
41	0,002880	0,000980	72	0,041020	0,020530
42	0,003090	0,001070	73	0,043930	0,022660
43	0,003350	0,001180	74	0,047150	0,025030
44	0,003660	0,001300	75	0,050760	0,027680
45	0,004020	0,001430	76	0,054800	0,030670

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
46	0,004430	0,001580	77	0,059290	0,034030
47	0,004880	0,001750	78	0,064360	0,037860
48	0,005370	0,001930	79	0,070100	0,042300
49	0,005910	0,002140	80	0,076610	0,047500
50	0,006490	0,002360	81	0,083990	0,053580
51	0,007130	0,002620	82	0,092430	0,060730
52	0,007830	0,002890	83	0,101990	0,069100
53	0,008580	0,003210	84	0,112590	0,078700
54	0,009400	0,003550	85	0,124150	0,089500
55	0,010290	0,003920	86	0,136510	0,101490
56	0,011250	0,004330	87	0,149450	0,114470
57	0,012290	0,004790	88	0,162730	0,128280
58	0,013420	0,005300	89	0,176340	0,142880
59	0,014670	0,005880	90	0,190260	0,158270
60	0,016040	0,006540	91	0,204520	0,174410
61	0,017540	0,007270	92	0,219140	0,191300
62	0,019200	0,008070	93	0,234160	0,208940
63	0,021000	0,008910	94	0,249530	0,227210
64	0,022940	0,009810	95	0,265150	0,245980
65	0,024980	0,010760	96	0,280960	0,265080
66	0,027080	0,011770	97	0,296860	0,284340
67	0,029230	0,012860	98	0,312750	0,303580
68	0,031400	0,014070	99	0,328560	0,322640
69	0,033620	0,015420	100	0,34419	0,34134
70	0,035920	0,016930	-	-	-

13.3. Załącznik 3 – Wskaźniki cen (kwartalne)

Wykorzystano kwartalne wskaźniki cen w obszarze zdrowie (jednostka: od początku roku, do końca okresu; analogiczny okres roku poprzedniego = 100) w latach 2017-2023 zaczerpnięte z internetowej strony Głównego Urzędu Statystycznego [28].

Tabela 61. Wskaźniki cen (kwartalne) [28]

Rok	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017
Wskaźnik cen	108,4	107,1	103,3	104,8	103,2	102,6	101,9

13.4. Załącznik 4 – Zestawienie parametrów analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem

Tabela 62. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie i referencje	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Charakterystyka wejściowa					
Wiek SUNLIGHT	Wiek (lata)	65,43	61,43 po BEW 62,33 bez BEW	Przyjęto wartość w oparciu o dane charakterystyczne dla Polski w populacji pacjentów leczonych T/T w programie B.4 – AOTMIT [2]	Dane zaczerpnięto z badania klinicznego specyficznego dla analizowanych populacji pacjentów – SUNLIGHT [4]
Płeć SUNLIGHT	Płeć – kobiety	39,99%	48,45% po BEW 46,72% bez BEW		
Waga (min, max)	Waga (kg)	74	±20% (59-89)	Dane zaczerpnięto z badania klinicznego (brak danych dla polskich pacjentów stosujących T/T) – SUNLIGHT [4]	Alternatywne założenie w celu przetestowania wpływu na wyniki analizy – założenie własne
-	Powierzchnia ciała (m ²)	1,83	-		Nie testowano z uwagi na przyjęcie dawkowania T/T z rzeczywistej praktyki w Polsce
Wcześniejsze zastosowanie BEW (Koper 2022)	Odsetek pacjentów, u których wcześniej zastosowano BEW	35,8%	30,7%	Przyjęto wartość w oparciu o dane charakterystyczne dla Polski w populacji pacjentów w programie B.4 oraz bewacyzumabem w ramach chemioterapii – AOTMIT [2]	Alternatywna wartość w oparciu o jednośrodkowe badanie Koper 2023 [14]
Wcześniejsze zastosowanie BEW (+20%)			+20% (42,9%)		Alternatywne założenie w celu przetestowania wpływu na wyniki analizy – założenie własne
Parametry kliniczne					
OS - Log-normalny	Przeżycie całkowite	Log-logistyczny	Log-normalny	Wybrano najbardziej odpowiednie dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera w oparciu o szereg kryteriów (np. dopasowanie wizualne, statystyczna ocena jakości dopasowania) – Szczegóły rozdz. 5.2.2; 5.2.3	Do analizy wrażliwości wybrano dopasowania biorąc pod uwagę ocenę statystyczną jakości dopasowania
OS - Weibull			Weibull		
PFS - Log-logistyczny	Przeżycie wolne od progresji choroby	Log-logistyczny – po BEW Log-normalny – bez BEW	Log-logistyczny		
PFS - Weibull			Log-normalny		

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie i referencje	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
ToT	Czas leczenia	Uogólniony gamma - po BEW Gompetz (T/T w skojarzeniu z BEW oraz BEW) - bez BEW Log-normalny (T/T mono) – bez BEW	Uogólniony gamma dla wszystkich interwencji Weibull – T/T i BEW Log-normalny – BEW i T/T mono Log-logistyczny: T/T mono	Wybrano najlepiej dopasowane krzywe wg statystycznej oceny jakości dopasowania – szczegóły rozdz. 5.2.4	Testowano inne krzywe (drugie w kolejności najlepiej dopasowane, albo najlepiej dopasowane dla innych interwencji) niezależnie od wcześniejszego leczenia BEW - szczegóły rozdz. 5.2.4
Użyteczności					
Użyteczności zależne od interwencji	Przed progresją (PF) Po progresji choroby (PD)	PF: [REDACTED] PD: [REDACTED]	T/T+BEW: PF: [REDACTED]	Użyteczności zaczerpnięto z badania klinicznego SUNLIGHT, przez co w najlepszy sposób odwzorowują jakość życia u chorych kwalifikujących się do zastosowania interwencji. Założono konserwatywnie, że jakość życia nie zależy od zastosowanej interwencji (Tabela 16) – SUNLIGHT [4]	Testowano założenie, że użyteczność jest uzależniona od wystąpienia progresji choroby oraz od zastosowanego leczenia (Tabela 16) – SUNLIGHT [4]
Użyteczności – NICE TA886			PF: 0,72 PD: 0,59		
Użyteczności – AE Lonsurf 2017			PF: 0,73 PD: 0,662		
No disutility AE	Obniżenie użyteczności związane z AEs	Tabela 17	0	Przyjęto obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Testowano założenie braku wpływu AEs na jakość życia pacjentów – założenie własne
Koszty (zł)					
Zużycie leku - SUNLIGHT	T/T – pojedyncza dawka	[REDACTED]	T/T+BEW: Bez RSS: 518,40 zł × [REDACTED] T/T: Bez RSS: 518,40 zł × [REDACTED]	Koszt pojedynczej dawki oszacowano przy założeniu dawkowania w polskiej praktyce klinicznej Dane udostępnione wnioskodawcy przez NFZ	Zużycie leku w oparciu o dawkowanie z ChPL, powierzchni ciała oraz względnej intensywności dawki z badania SUNLIGHT [4] oraz założenia, że nie dochodzi do marnowania leku (Tabela 24, Tabela 29)

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie i referencje	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
T/T – marnowanie się leku			Koszt na cykl leczenia (28 dni): ██████████ ██████████		Założenie, że dochodzi do marnowania leku – koszty oszacowano w oparciu o optymalne zużycie poszczególnych opakowań leków i rozkład powierzchni ciała chorych w badaniu SUNLIGHT [4]
Koszt BEW - max	Koszt bewacyzumabu (za dawkę)	██████████	565,21 zł/dawkę przy RDI = 100%	Koszt pojedynczej dawki oszacowano przy założeniu dawkowania zgodnego z ChPL (5 mg/kg) oraz RDI dla BEW, koszty Komunikat DGL [25], SUNLIGHT [4]	Testowano brak uwzględnienia RDI, czyli pacjent w całym okresie leczenia stosuje pełną dawkę we wskazanych odstępach czasowych (co 14 dni)
Koszt realizacji programu lekowego (min, max)	Koszt podania realizacji programu	Podanie T/T: ██████ Monitorowanie: ██████	±20%	Koszt rzeczywiste zaczerpnięte z opracowania AOTMiT [2]	Założono arbitralnie zmianę kosztów o ±20% w celu zbadania wpływu na wyniki analizy podstawowej
Koszt podania BEW (max)	Koszt na cykl modelu (7 dni)	██████████	██████████	Koszt rzeczywiste zaczerpnięte z opracowania AOTMiT [2]	Koszt maksymalny oszacowano zakładając, że Prezes NFZ dopuszcza do jednoczesnego rozliczenia kosztów realizacji programu lekowego oraz chemioterapii
Koszty AEs (min, max)	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 38	±20%	Przyjęto wartości średnie z wcześniej publikowanych analiz dla raka jelita grubego [8-10,22] zaktualizowane o wskaźnik inflacji (rozd. 13.3)	Założono arbitralnie zmianę kosztów o ±20% w celu zbadania wpływu na wyniki analizy podstawowej
Koszty op. paliatywnej (min, max)	Koszt opieki paliatywnej po progresji choroby	Tabela 39	±20%		
Koszty op. terminalnej (min, max)	Koszt opieki terminalnej	Tabela 40	Tabela 40		
Pozostałe parametry					
Brak dyskontowania	Dyskontowanie kosztów	5%	0%	Zgodnie z Wytycznymi HTA [6]	
	Dyskontowanie efektów	3,5%	0%		

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa*	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie i referencje	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Horyzont czasowy – 10 lat	Horyzont czasowy	15 lat	10 lat	Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w 15 letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywoćnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową	Założono arbitralnie zmianę horyzontu o ±5 lat
Horyzont czasowy – 20 lat			20 lat		

*jeżeli nie zaznaczono inaczej to wartość przyjęto dla obu subpopulacji

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*), BEW – bewacyzumab, DSA – deterministyczna analiza wrażliwości, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PD – Progresja choroby (ang. *progressed disease*), PF – brak progresji choroby (ang. *progression free*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*), RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), ToT – czas trwania leczenia (ang. *time of treatment*), T/T – triflurydyna/typiracyl

14. Bibliografia

1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Kraków, marzec 2024 r.
2. AOTMiT. Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa reorganizacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023. Warszawa, lipiec 2023.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
4. Prager GW, Taieb J, Fakhri M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Pouchot P, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023 May 4;388(18):1657-1667.
5. AOTMiT. Rekomendacja nr 133/2023 z dnia 6 grudnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/112/REK/RP%20nr%20133_2023_Vercyte%20BIP.pdf (dostęp 28.12.2023)
6. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*)
https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (dostęp 28.12.2023)
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
8. Analiza ekonomiczna. Nivolumab (Oprivo®) + ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. HTA Consulting 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/050/AW/50_AW_OT.4231.29.2022_Oprivo_Yervoy_CUA.pdf (dostęp 21.12.2023)
9. Analiza ekonomiczna. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. HealthQuest 2017.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/097/AW/097_AW_3_OT.4351.29.2017_Lonsurf_2017.10.03.pdf (dostęp 21.12.2023)
10. Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego. HealthQuest 2022.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/AW/36_AW_OT.4231.22.2022_Keytruda_A_E.pdf (dostęp 21.12.2023)
11. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Kraków, marzec 2024 r.
12. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data,
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf (dostęp 13.12.2023)
13. Korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia nt. dostępu do danych publicznych. Grudzień 2023-Styczeń 2024.
14. Koper A, Wileński S, Ślodzińska P, Bebyn M, Koper K. Prognostic factors in refractory metastatic colorectal cancer patients treated with Trifluridine/Tipiracil. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Sep;149(12):10867-10877.
15. Hernández Alava M, Pudney S and Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics* 2023; 41: 199-207. 20221130. DOI: 10.1007/s40273-022-01218-7.
16. Hernández-Alava M and Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ* 2017; 55: 139-152. 20170704. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2017.06.013.
17. Hernández-Alava M and Pudney S. Eq5Dmap: A Command for Mapping between EQ-5D-3L and EQ-5D-5L. *The Stata Journal* 2018; 18: 395-415. DOI: 10.1177/1536867x1801800207.

18. Hernández-Alava M and Pudney S. Mapping between EQ-5D-3L and EQ-5D-5L: A survey experiment on the validity of multi-instrument data. *Health Econ* 2022; 31: 923-939. 20220228. DOI: 10.1002/hec.4487
19. Clinical Study Report SUNLIGHT. *Data on file*.
20. Ara R and Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010; 13: 509-518. 20100310. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
21. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131 (5): 484-486 <https://pamw.pl/en/node/15943/pdf> (dostęp 07.02.2024)
22. Analiza ekonomiczna. Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS I NRAS oraz w genie BRAF. HTA Consulting 2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/108/AW/108_AW_3_OT_4351_30_2017_VECTIBIX_2017.10.05.pdf (dostęp 21.12.2023)
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf®. Ostatnia aktualizacja 11.09.2023. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 23.02.2024)
24. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-102024dgl.7750.html> (dostęp 13.03.2024)
25. Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8562.html> (dostęp 13.03.2024)
26. ChPL produktów zawierających bewacyzumab (produkty: Avastin, Alymsys, Mvasi, Oyavas, Vegzelma)
27. Zarządzenie nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarządzenie-175_2023_DGL (dostęp 31.01.2024)
28. GUS. Wskaźniki cen - wskaźniki kwartalne. <https://bdm.stat.gov.pl/> (dostęp 21.02.2024)
29. Ciałkowska-Rysz A, Gottwald L, Kaźmierczak-Łukaszewicz S. Choroby współistniejące z chorobą nowotworową u osób objętych domową opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 3: 162–166. <https://www.termedia.pl/Choroby-wspolistniejace-z-choroba-nowotworowa-u-osob-objetych-domowa-opieka-paliatywna.59.15527.1.0.html> (dostęp 18.01.2024)
30. Orzoł M. Zasady opieki terminalnej nad pacjentami z chorobą nowotworową. Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. <https://podyplomie.pl/medycyna/10632.zasady-opieki-terminalnej-nad-pacjentami-z-choroba-nowotworowa> (dostęp 21.12.2023)
31. Giuliani J, Mantoan B, Mangiola D, Muraro M, Napoli G, Tommasi M, Fiorica F, Mandarà M. Cost-Effectiveness of the New Combination Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab for the Third-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in Italy. *Clin Colorectal Cancer*. 2023 Oct 14:S1533-0028(23)00093-2.
32. Sugiura K, Seo Y, Takahashi T, Tokura H, Ito Y, Tanaka M, Kishida N, Nishi Y, Onishi Y, Aoki H. Cost-effectiveness of TAS-102 plus bevacizumab versus TAS-102 monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2021 Apr 20;21(1):184.
33. Cho SK, Bekaii-Saab T, Kavati A, Babajanyan S, Hocum B, Barzi A. Value-Based Analysis of Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in US. *Clin Colorectal Cancer*. 2022 Dec;21(4):277-284.
34. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):412-420.
35. Kagawa Y, Shinozaki E, Okude R, Tone T, Kunitomi Y, Nakashima M. Real-world evidence of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer using an administrative claims database in Japan. *ESMO Open*. 2023;8(4):101614.
36. Chida K, Kotani D, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab and trifluridine/tipiracil or regorafenib monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211009143.
37. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). TA866: Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer <https://www.nice.org.uk/guidance/ta866/informationforpublic> (dostęp 19.03.2024)
38. Sullivan PW and Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006; 26: 410-420. DOI: 10.1177/0272989x06290495.
39. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 84. 20081021. DOI: 10.1186/1477-7525-6-84.

40. Hunter R. Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein tests for respiratory tract infection in primary care in England. *Adv Ther* 2015; 32: 69-85. 20150127. DOI: 10.1007/s12325-015-0180-x.
41. PubMed User Guide. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#tw> (dostęp 05.02.2024)
42. Bullement A, Underhill S, Fougeray R, Hatswell AJ. Cost-effectiveness of Trifluridine/tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer in England and Wales. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17(1):e143-e151.
43. Patel KK, Stein S, Lacy J, O'Hara M, Huntington SF. Evaluation of the Cost-effectiveness of Doublet Therapy in Metastatic BRAF Variant Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2033441.
44. Cho SK, Hay JW, Barzi A. Cost-effectiveness Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17(4):e751-e761.
45. Sugiura K, Hiratsuka H, Oshima G, Aiko S. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2023 Jul 31;53(8):691-697.
46. Kashiwa M, Matsushita R. Comparative Cost-utility Analysis of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in The Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in Japan. *Clin Ther*. 2020 Jul;42(7):1376-1387.
47. Gourzoulidis G, Maniadakis N, Petrakis D, Souglakos J, Pentheroudakis G, Kourlaba G. Economic evaluation of trifluridine and tipiracil hydrochloride in the treatment of metastatic colorectal cancer in Greece. *J Comp Eff Res*. 2019 Feb;8(3):133-142.
48. Li S, Hu H, Ding D, Zhu Y, Huang J. Cost-Effectiveness Analysis of Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Metastatic Colorectal Cancer in the USA. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1650-1659.
49. Zhang S, Ma AX, Li H, Rascati K. PCN117. Cost-effectiveness analysis of regorafenib used in Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *VALUE IN HEALTH - MAY 2020*. <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S1098-3015%2820%2931833-7> (dostęp 27.02.2024)
50. Shi HY, Chen YC, Huang CW, Li CC, Su WC, Chang TK, Chen PJ, Yin TC, Tsai HL, Wang JY. Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Different Doses of Irinotecan Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Long-Term and Prospective Cohort Study. *Front Oncol*. 2022 Mar 14;12:756078.
51. Peng Z, Hou X, Huang Y, Xie T, Hua X. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib for metastatic colorectal cancer third-line treatment in China. *BMC Cancer*. 2020 Oct 13;20(1):990.
52. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschild J, Kretschmar A, Welslau M, Vehling-Kaiser U, Pelz H, Ettrich TJ, Hess J, Reisländer T, Klein A, Heinemann V; TALLISUR study group. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100391.
53. Hamers PAH, Vink GR, Elferink MAG, Stellato RK, Dijksterhuis WPM, Punt CJA, Koopman M, May AM; QUALITAS study group. Quality of Life and Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Trifluridine-Tipiracil (QUALITAS). *Clin Colorectal Cancer*. 2022 Jun;21(2):154-166.
54. Wolstenholme J, Fusco F, Gray AM, Moschandreass J, Virdee PS, Love S, Van Hazel G, Gibbs P, Wasan HS, Sharma RA. Quality of life in the FOXFIRE, SIRFLOX and FOXFIRE-global randomised trials of selective internal radiotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):1078-1085.
55. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Belani A, Zhang X, Tabernero J. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100477.
56. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Chan KKW, Virik K, Hammerman A, Brenner B, Flowers CR, Hall PS. Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global Cost-Effectiveness Analysis. *Oncologist*. 2017 Jun;22(6):694-699.
57. Sherman SK, Lange JJ, Dahdaleh FS, Rajeev R, Gamblin TC, Polite BN, Turaga KK. Cost-effectiveness of Maintenance Capecitabine and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):236-242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440196/> (dostęp 27.02.2024)
58. Uyl-de Groot CA, van Rooijen EM, Punt CJA, Pescott CP. Real-world cost-effectiveness of cetuximab in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer based on patient chart review in the Netherlands. *Health Econ Rev*. 2018 Jul 17;8(1):13.
59. Lehtomäki K, Stedt HP, Osterlund E, Muhonen T, Soveri LM, Halonen P, Salminen TK, Kononen J, Kallio R, Älgars A, Heervä E, Lamminmäki A, Uutela A, Nordin A, Lehto J, Saarto T, Sintonen H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Ristamäki R, Glimelius B, Isoniemi H, Osterlund P. Health-Related Quality of

- Life in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Resection and/or Local Ablative Therapy or Systemic Therapy in the Finnish RAXO-Study. *Cancers* (Basel). 2022 Mar 28;14(7):1713.
60. Cheung WY, Kavan P, Dolley A. Quality of life in a real-world study of patients with metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil. *Curr Oncol*. 2020 Oct;27(5):e451-e458.
61. Lee JY, Ock M, Jo MW, Son WS, Lee HJ, Kim SH, Kim HJ, Lee JL. Estimating utility weights and quality-adjusted life year loss for colorectal cancer-related health states in Korea. *Sci Rep*. 2017 Jul 17;7(1):5571.
62. Hofheinz RD, Anchisi S, Grünberger B, Derigs HG, Zahn MO, Geffraud-Ricouard C, Gueldner M, Windemuth-Kieselbach C, Pederiva S, Bohanes P, Scholten F, Piringer G, Thaler J, von Moos R. Real-World Evaluation of Quality of Life, Effectiveness, and Safety of Aflibercept Plus FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Prospective QoLiTrap Study. *Cancers* (Basel). 2022 Jul 20;14(14):3522.
63. Riechelmann RP, Srimuninnimit V, Bordonaro R, Kavan P, Di Bartolomeo M, Maiello E, Cicin I, García-Alfonso P, Chau I, Fedyanin MY, Martos CF, Ter-Ovanesov M, Peeters M, Ko YJ, Yalcin S, Karthaus M, Aparicio J, Heinemann V, Picard P, Bury D, Drea E, Sobrero A. Aflibercept Plus FOLFIRI for Second-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Observations from the Global Aflibercept Safety and Health-Related Quality-of-Life Program (ASQoP). *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Sep;18(3):183-191.e3.
64. Zadlo J. Cost-effectiveness of new and emerging treatment options for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Am J Manag Care*. 2018 Apr;24(7 Suppl):S118-S124.
<https://www.ajmc.com/view/costeffectiveness-of-new-treatment-for-metastatic-colorectal-cancer> (dostęp 27.02.2024)
65. Degeling K, Vu M, Koffijberg H, Wong HL, Koopman M, Gibbs P, IJzerman M. Health Economic Models for Metastatic Colorectal Cancer: A Methodological Review. *Pharmacoeconomics*. 2020 Jul;38(7):683-713.
66. Franken MD, van Rooijen EM, May AM, Koffijberg H, van Tinteren H, Mol L, Ten Tije AJ, Creemers GJ, van der Velden AMT, Tanis BC, Uyl-de Groot CA, Punt CJA, Koopman M, van Oijen MGH. Cost-effectiveness of capecitabine and bevacizumab maintenance treatment after first-line induction treatment in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:204-212.
67. Chu JN, Choi J, Ostvar S, Torchia JA, Reynolds KL, Tramontano A, Gainor JF, Chung DC, Clark JW, Hur C. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):278-289.
68. Kristin E, Endarti D, Khoe LC, Taroeno-Hariadi KW, Trijayanti C, Armansyah A, Sastroasmoro S. Economic Evaluation of Adding Bevacizumab to Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Jun 1;22(6):1921-1926.
69. Guan X, Li H, Xiong X, Peng C, Wang N, Ma X, Ma A. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib versus regorafenib as the third-line therapy for metastatic colorectal cancer in China. *J Med Econ*. 2021 Jan-Dec;24(1):339-344
70. Trouiller JB, Macabeo B, Poll A, Howard D, Buckland A, Sivignon M, Clay E, Malka D, Samalin E, Toumi M, Laramée P. Economic evaluation of encorafenib with cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in France: a cost-effectiveness analysis using data from the BEACON CRC randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Nov 21;12(11):e063700.,
71. Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, Ferry D, Goey SH. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Oct;29(10):1203-10.
72. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, Hyde C. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Health*. 2013 Mar-Apr;16(2):288-96.
73. Centre Reviews and Dissemination (CDR). <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (dostęp 22.02.2024)
74. GUS. Tablice trwania życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> (dostęp 07.02.2024)

15. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO dla analizy ekonomicznej	13
Tabela 2. Warunki refundacji produktu Lonsurf®	15
Tabela 3. Zmiana warunków refundacji bewacyzumabu w Załączniku C.82.c do Obwieszczenia MZ	16
Tabela 4. Wyniki pierwszorzędownego punktu końcowego (OS) oraz drugorzędownego punktu końcowego (PFS) [4]	20
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	23
Tabela 6. T/T w poszczególnych liniach leczenia i schematy stosowane bezpośrednio przed T/T [2]	24
Tabela 7. Linie leczenia przed zastosowaniem T/T zawierające bewacyzumab [2]	24
Tabela 8. Udział BEW w schematach innych niż T/T	25
Tabela 9. Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem u pacjentów stosujących T/T	25
Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa populacji – analiza wrażliwości	26
Tabela 11. Statystyczna ocena jakości dopasowania - OS	28
Tabela 12. Statystyczna ocena jakości dopasowania - PFS.....	32
Tabela 13. Statystyczna ocena jakości dopasowania - ToT	37
Tabela 14. Użyteczności dla stanów zdrowia w badaniu SUNLIGHT	41
Tabela 15. Modele efektów mieszanych - wyniki.....	42
Tabela 16. Użyteczności EQ-5D-3L – badanie SUNLIGHT	42
Tabela 17. Obniżenie użyteczności związane ze wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	43
Tabela 18. Użyteczności w populacji polskiej [21]	43
Tabela 19. Ceny produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl	46
Tabela 20. Cena za mg produktów zawierających substancje czynne triflurydyna/typiracyl	46
Tabela 21. Rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4.....	47
Tabela 22. Czas leczenia T/T w monoterapii.....	47
Tabela 23. Koszt T/T w oparciu o rzeczywiste zużycie triflurydyny/typiracylu w programie lekowym B.4	47
Tabela 24. Koszt T/T w oparciu o dawkowanie z SUNLIGHT (bez marnowania leku) – analiza wrażliwości	48
Tabela 25. Oszacowanie dawki triflurydyny/typiracylu w odniesieniu do BSA – analiza wrażliwości.....	48
Tabela 26. Ceny produktów zawierających substancję czynną bewacyzumab (refundowane we wskazaniu leczenia raka jelita grubego).....	49
Tabela 27. Średnia cena bewacyzumabu.....	49
Tabela 28. Koszt pojedynczej dawki bewacyzumabu.....	50
Tabela 29. Względna intensywność dawki – badanie SUNLIGHT	50
Tabela 30. Koszty świadczeń towarzyszących – program lekowy B.4 dla substancji triflurydyna/typiracyl	51
Tabela 31. Czas stosowania leczenia triflurydyna/typiracyl.....	51
Tabela 32. Koszty świadczeń towarzyszących w ramach programu lekowego na cykl modelu (7 dni)	52
Tabela 33. Koszt podania BEW u pacjentów z rakiem jelita grubego [2].....	52
Tabela 34. Czas stosowania leczenia bewacyzumabem.....	53
Tabela 35. Koszty podania BEW na cykl modelu (7 dni)	53
Tabela 36. Koszty podania BEW na cykl modelu (7 dni) – analiza wrażliwości.....	53
Tabela 37. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w analizach ekonomicznych dla populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego	54
Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniające inflację – analiza podstawowa	54

Tabela 39. Koszty opieki paliatywnej – koszt na cykl modelu.....	55
Tabela 40. Koszty leczenia w fazie terminalnej	56
Tabela 41. Porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych	57
Tabela 42. Porównanie wyników analizy podstawowej z danymi z badań pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	58
Tabela 43. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości	59
Tabela 44. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości	61
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	62
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	63
Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	64
Tabela 48. Wyniki analizy dodatkowej (z uwzględnieniem efektu w postaci LY)	65
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.....	68
Tabela 51. Wyniki analizy probabilistycznej.....	71
Tabela 52. Strategia wyszukiwania – PubMed (05.02.2024).....	79
Tabela 53. Strategia wyszukiwania – Cochrane (05.02.2024).....	79
Tabela 54. Kryteria włączenia użyteczności stanów zdrowia [9].....	80
Tabela 55. Publikacje wykluczone z analizy użyteczności stanów zdrowia	82
Tabela 56. Badania włączone do oceny użyteczności stanów zdrowia	82
Tabela 57. Strategia wyszukiwania – CRD (22.02.2024)	83
Tabela 58. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych	83
Tabela 59. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	84
Tabela 60. Tablice trwania życia w 2022 r (prawdopodobieństwo zgonu) [74].....	85
Tabela 61. Wskaźniki cen (kwartalne) [28]	86
Tabela 62. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem	87

16. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1. Struktura modelu	19
Diagram 2. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności	81
Diagram 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	84
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera – OS (SUNLIGHT) [4]	27
Wykres 2. Wykresy LCHP i Q-Q – OS (SUNLIGHT)	28
Wykres 3. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja nieleczona wcześniej BEW	29
Wykres 4. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW	29
Wykres 5. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T+BEW; populacja stosująca wcześniej BEW	30
Wykres 6. Parametryczne krzywe dopasowania OS – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW	30
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera – PFS (SUNLIGHT [4])	31
Wykres 8. Wykresy LCHP i Q-Q – PFS (SUNLIGHT)	32
Wykres 9. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T+BEW; populacja nieleczona wcześniej BEW	33
Wykres 10. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW	34
Wykres 11. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T+BEW; populacja stosująca wcześniej BEW	34
Wykres 12. Parametryczne krzywe dopasowania PFS – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW	35
Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera – czas trwania terapii (SUNLIGHT).....	36
Wykres 14. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T (T/T+BEW); populacja nieleczona wcześniej BEW .	38
Wykres 15. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – BEW (T/T+BEW); populacja nieleczona wcześniej BEW	38
Wykres 16. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T; populacja nieleczona wcześniej BEW	39
Wykres 17. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T (T/T+BEW); populacja stosująca wcześniej BEW ...	39
Wykres 18. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – BEW (T/T+BEW); populacja stosująca wcześniej BEW	40
Wykres 19. Parametryczne krzywe dopasowania ToT – T/T; populacja stosująca wcześniej BEW	40
Wykres 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	68
Wykres 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.....	70
Wykres 22. Wykres rozrzutu, z uwzględnieniem RSS	71
Wykres 23. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS	72
Wykres 24. Wykres rozrzutu, bez uwzględnienia RSS	73
Wykres 25. Krzywa akceptowalności, bez uwzględnienia RSS	73