



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii
dostępności refundacyjnej substancji czynnej panitumumab
Przeniesienie z programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na
raka jelita grubego (ICD-10:C18-20)” do katalogu leków
refundowanych w chemioterapii**

OT.422.0.37.2024

Data ukończenia: 22 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen, Bayer Pharma).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen, Bayer Pharma

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BC	analiza podstawowa (ang. base case)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Wytyczne praktyki klinicznej	6
4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL	9
5. Analiza wpływu na budżet	12
4.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego.....	12
4.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	12
4.2.1. Dane wejściowe	13
4.3. Wyniki	16
4.3.1. Analiza podstawowa	16
4.3.2. Analiza wrażliwości	17
4.3.2.1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości	17
4.3.3. Ograniczenia	20
5. Podsumowanie	21
6. Źródła.....	23
7. Załączniki.....	24
7.1. Załącznik 1	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

26.07.2024
PLR2.4504.795.2024.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przeniesienie substancji czynnej panitumumab z programu lekowego:

- B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-20)”

do katalogu leków refundowanych w chemioterapii

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.795.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej panitumumab z programu lekowego:

- B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-20)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XX.x.

W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E:

- a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- b) w skojarzeniu z chemioterapią drugiej linii FOLFIRI, w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii niezawierającej irynotekanu, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- c) w monoterapii, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).

W pierwszej linii u pacjentów bez progresji możliwe jest częściowe lub całkowite przerwanie leczenia (przerwanie podawania panitumumabu, deeskalacja lub przerwanie chemioterapii) z możliwością ponownego zastosowania pierwotnego schematu po wystąpieniu progresji.

W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anty-EGFR, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anty-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – przerzutowy lub miejscowo zaawansowany rak jelita grubego

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	PANITUMUMABUM	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
2.	PANITUMUMABUM	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
3.	PANITUMUMABUM	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY

3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2020, NCCN 2024 oraz ESMO 2023 dotyczące leczenia nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Odnaleziono również dokument ESMO 2021 dotyczący leczenia raka odbytnicy, jednak nie zawarto w nim informacji na temat zastosowania panitumumabu w tym wskazaniu.

Ze względu na odnalezione liczne rekomendacje dotyczące terapii przerzutowego raka jelita grubego, w poniższej tabeli uwzględniono jedynie rekomendacje odnoszące się do stosowania panitumumabu w zarejestrowanym wskazaniu.

Zarówno wytyczne PTOK 2020, ESMO 2023 jak i NCCN 2024 wskazują na zastosowanie panitumumabu w leczeniu zaawansowanego, przerzutowego raka okrężnicy z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS oraz BRAF V600. W wytycznych wymienia się schematy leczenia panitumumabu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI zarówno w leczeniu początkowym jak i dalszych liniach leczenia.

Ponadto w ramach wytycznych ESMO 2023 w ramach III i dalszych linii leczenia, zaleca się stosowanie panitumumabu w monoterapii u pacjentów z RAS-WT i BRAF-WT, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwciałami przeciwko EGFR.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	<p>Rekomendacje w leczeniu raka okrężnicy i zagięcia esiczo-odbytniczego</p> <p>Leczenie I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla niektórych skojarzeń leków anti-EGFR z chemioterapią bezpośrednio wykazano w badaniach III fazy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnica w medianach zwykle kilka miesięcy), np. cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFIRI albo FOLFOX i panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX. Warunkiem odniesienia korzyści z podania leku anti-EGFR jest wykazanie w komórkach nowotworowych prawidłowego stanu eksonów 2.–4. genów KRAS i NRAS, czyli tzw. prawidłowego stanu genów RAS (I, A). Istotne znaczenie ma także potwierdzenie nieobecności mutacji V600 genu BRAF (II, B). Leki anti-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E) <p>Leczenie II i kolejnych linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniach III fazy nie wykazano, aby lek anti-EGFR dołączony do chemioterapii drugiej linii z irynotekaniem wpływał na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia — zaobserwowano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (różnica w medianach 2 miesiące w badaniu oceniającym panitumumab dołączony do FOLFIRI i 1,4 miesiąca w badaniu oceniającym cetuksymab dołączony do irynotekanu) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio o 25 i 12 pkt procentowych) (I, C) • W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatiną wykazano w badaniu III fazy EPIC, że monoterapia cetuksymabem wpływa na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (różnica w medianach 4,7 miesiąca) i poprawę jakości życia (I, A) [29]. W badaniu III fazy ASPECCT udowodniono, że panitumumab jest nie gorszy od cetuksymabu i zachowuje 82–130% wpływu cetuksymabu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wykazanego w badaniu EPIC (I, A) <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</i> • <i>III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce,</i> • <i>B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</i>
ESMO 2023	<p>Rekomendacje leczenia przerzutowego raka jelita grubego:</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości pacjentów leczenie pierwszego rzutu będzie składać się z podwójnej ChT (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), którą można łączyć z mAb anti-VEGF lub anti-EGFR [I, B; dla FOLFIRI-cetuksymab ESMO-MCBS v1.1: 4; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 4; zmodyfikowany FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 3]. • W przypadku prawostronnych guzów RAS-wt preferowaną opcją jest ChT + bewacyzumab [II, B]; chociaż w przypadkach, w których leczeniu wymagana jest większa odpowiedź, można zastosować podwójną terapię cetuksymabem lub panitumumabem [II, C]. • mAbs anti-EGFR można łączyć ze schematami FOLFOX lub FOLFIRI [I, A; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 4; zmodyfikowany FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3; dla FOLFIRI-cetuksymab ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 4]. <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z RAS-wt nieleczonych wcześniej mAb anti-EGFR można rozważyć leczenie ChT (FOLFIRI lub irynotekaniem) i cetuksymabem lub panitumumabem w przypadku lewostronnych guzów okrężnicy [II, C]. W przypadku guzów prawostronnych zaleca się terapię drugiego rzutu lekiem antyangiogennym w połączeniu z ChT [II, B]. <p>III i dalsze linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z RAS-wt i BRAF-wt, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwcałkami przeciwko EGFR, zaleca się stosowanie cetuksymabu i panitumumabu w monoterapii [I, A; ocena panitumumabu w skali ESMO-MCBS v1.1: 3]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> • <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i> • <i>III Badania kohortowe prospektywne</i> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i> • <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), rekomendacja opcjonalna.</i>
ESMO 2021	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka odbytnicy: brak informacji na temat zastosowania panitumumabu</p>
NCCN 2024	<p>Schematy leczenia raka okrężnicy – choroba zaawansowana lub przerzutowa</p> <p>Badanie pod kątem obecności mutacji KRAS/NRAS/BRAF</p> <p>Wszyscy pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego powinni mieć genotyp guza pod kątem mutacji RAS (KRAS i NRAS) i BRAF indywidualnie lub jako część panelu sekwencjonowania nowej generacji (NGS) (preferowane). Pacjenci z jakąkolwiek rozpoznaną mutacją KRAS (eksony 2, 3 i 4) lub NRAS (eksony 2, 3 i 4) nie powinni być leczeni ani cetuksymabem, ani panitumumabem, chyba że są podawani leczeniu jako część schematu ukierunkowanego na mutację KRAS G12C. Mutacja BRAF V600E sprawia, że odpowiedź na panitumumab lub cetuksymab jest bardzo mało prawdopodobna, chyba że leczenie jest podawane z inhibitorem BRAF.</p> <p>Leczenie początkowe:</p> <p>Zalecane intensywne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX + (cetuksymab lub panitumumab) (mutacje KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko guzy lewostronne) [2A] • CAPEOX + (cetuksymab lub panitumumab) (mutacje KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko guzy lewostronne) [2A] <p>Intensywne leczenie niezalecane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Cetuksymab lub panitumumab) (mutacje KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko guzy lewostronne) [2B] <p>II i kolejne linie:</p> <p>Wcześniejsza terapia oksaliplatyną bez irynotekanu (w przypadku mutacji KRAS/NRAS/BRAF WT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI + (cetuksymab lub panitumumab) (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan [2A] <p>Wcześniejsze leczenie oksaliplatyną i irynotekaniem (w przypadku mutacji KRAS/NRAS/BRAF WT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan [2A] <p>Wcześniejsza terapia oparta na irynotekanie bez oksaliplatyny (w przypadku mutacji KRAS/NRAS/BRAF WT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX + (cetuksymab lub panitumumab) [2A] • CAPEOX + (cetuksymab lub panitumumab) [2A]

	<ul style="list-style-type: none">• (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan[2A] <p>Wcześniejsza terapia bez oksaliplatyny lub irynotekanu (w przypadku mutacji KRAS/NRAS/BRAF WT):</p> <ul style="list-style-type: none">• FOLFIRI + (cetuksymab lub panitumumab) [2A]• (cetuksymab lub panitumumab) ± irynotekan [2A] <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
--	---

ESMO-MCBS - ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ; WT- typ dziki (ang. wild type); FOLFOX – schemat leczenia oksaliplatyna-folinian wapniowy-fluorouracyl; FOLFIRI- schemat leczenia irynotekan-fluorouracyl-folinian wapniowy

4. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 3. Zapisy programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B.4.	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMIT
Wskazanie do stosowania	<p>W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami:</p> <p>1. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cetuksymab; 2) panitumumab; 3) aflibercept; 4) triflurydyna z typiracylem. <p>W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cetuksymab lub panitumumab (leki anty-EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX lub FOLFIRI w pierwszej linii chemioterapii pacjentów z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. <p>W przypadku skojarzenia leku anty-EGFR z chemioterapią według schematu FOLFOX, u pacjentów, którzy otrzymali oksaliplatynę w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, konieczne jest zachowanie co najmniej 12-miesięcznego odstępu od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę. (...)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) cetuksymab lub panitumumab (leki anty-EGFR) w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan (stosowanych sekwencyjnie lub równoczasowo) lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków oraz z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii anty-EGFR nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej 	<p>W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołooperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego); b) w skojarzeniu z chemioterapią drugiej linii FOLFIRI, w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii niezawierającej irynotekanu, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołooperacyjne oraz zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego); c) w monoterapii, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego). 	<p>Zapisy programu lekowego B4 oraz katalogu chemioterapii są ze sobą zbieżne. Wskazania odnośnie skojarzenia panitumumabu z FOLFOX i FOLFIRI w I linii leczenia oraz monoterapii panitumumabem po progresji pomimo zastosowania fluoropirymidyny, oksaliplatyny i irynotekanu są zgodne w obu dokumentach.</p> <p>W tekście planowanego załącznika do katalogu chemioterapii zapisano wskazanie, które nie znajduje się w obecnym PL B4, a mianowicie panitumumab będzie mógł zostać podany w ramach II linii w skojarzeniu z FOLFIRI w przypadku wystąpienia progresji po zastosowaniu chemioterapii w I linii niezawierającej irynotekanu. Warto zauważyć, że zapisane wskazania w załączniku do katalogu chemioterapii są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla produktu leczniczego Vectibix (panitumumab¹). Wskazania dla panitumumabu zapisane w PL były zawężone o wspomniany zapis.</p>

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.08.2024]

	cetuksymabem lub panitumumabem z powodu RJG.		
Kryteria kwalifikacji	<p>Ogólne kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:</p> <p>1.2.1. cetuksymabem, panitumumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E. 	J.w.	Brak uwag. Zarówno w programie lekowym, jak i w załączniku do katalogu chemioterapii zapisano, iż leczenie będzie można zastosować w przypadku nieobecności mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. W ChPL również wskazuje się, że lek można zastosować u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego.
Kryteria wyłączenia	1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. (...)	W pierwszej linii u pacjentów bez progresji możliwe jest częściowe lub całkowite przerwanie leczenia	W załączniku do katalogu chemioterapii dopuszcza się zmianę leczenia na inny lek z grupy

	<p>2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) obniżenie sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG – dla wszystkich terapii z wyjątkiem leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii, • 1 lub 2 lub 3 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 według kryteriów ECOG – dla leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii; <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów lub jego opiekunów prawnych.</p>	<p>(przerwanie podawania panitumumabu, deeskalacja lub przerwanie chemioterapii) z możliwością ponownego zastosowania pierwotnego schematu po wystąpieniu progresji.</p> <p>W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anti-EGFR, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anti-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmieni linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.</p> <p>Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie</p>	<p>anti-EGFR w przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności, i gdy nie występuje progresja.</p> <p>W obu dokumentach wskazano, iż leczenie będzie stosowane do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka panitumumabu wynosi 6 mg/kg masy ciała w odstępach 14-dniowych. (...)</p> <p>Cetuksymab lub panitumumab stosowany jest w monoterapii lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX (pierwsza linia chemioterapii). W pierwszej linii chemioterapii możliwe jest przerwanie leczenia całkowicie lub częściowo (monoterapia anti-EGFR, sama chemioterapia, w tym deeskalowana) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI i FOLFOX – stosowana w odstępach 14-dniowych. (...)</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu lub panitumumabu z innych powodów np. z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	Brak informacji.	Brak uwag. W ramach PL zapsiane dawkowanie jest tożsame z dawkowaniem wskazanym w ChPL Vectibix.

5. Analiza wpływu na budżet

4.1. Aktualne wydatki płatnika publicznego

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2014-2023 w programie lekowym B.4 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 4. Wydatki w PL B.4 wg produktu jednostkowego (w latach 2014-2023)

Produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
03.0000.304.02										
5.08.07.0000001	5 791 842	7 163 127	8 222 742	11 410 604	24 597 486	29 913 242	27 410 870	28 708 677	29 994 173	32 679 627
5.08.07.0000003	3 933 558	4 226 589	4 550 607	6 084 769	7 494 950	6 883 965	8 528 359	7 568 122	9 157 433	12 972 117
5.08.07.0000004	57 796	53 072	67 720	89 509	74 522	101 222	526 412	582 772	679 525	961 724
5.08.07.0000102	---	---	---	---	---	---	157 537	---	---	---
5.08.07.0000103	---	---	---	---	---	---	36 880	3 207	0	---
5.08.08.0000006	610 003	801 281	939 686	1 029 399	715 624	---	---	---	---	---
5.08.08.0000007	352 484	324 315	380 560	805 699	1 477 853	---	---	---	---	---
5.08.08.0000008	536 701	602 730	622 476	773 944	326 032	---	---	---	---	---
5.08.08.0000103	---	---	---	9 014	---	---	---	---	---	---
5.08.08.0000114	---	---	---	---	2 360 535	5 806 635	7 249 734	8 403 641	9 624 615	12 168 096
03.0001.304.02										
5.08.09.0000006	38 321 916	47 484 786	53 977 426	57 131 797	60 821 619	61 143 807	55 413 431	39 966 342	7 463 037	---
5.08.09.0000010	19 131 599	17 620 347	21 169 536	26 199 256	63 936 651	72 166 837	75 934 569	81 951 269	81 343 199	82 635 249
5.08.09.0000049	34 108 864	40 852 575	42 777 822	43 710 689	45 588 338	47 849 791	44 624 951	48 883 649	69 090 050	81 800 556
5.08.09.0000086	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 532 403
5.08.09.0000095	---	---	---	401 884	---	---	---	---	---	---
5.08.09.0000109	---	---	---	---	---	---	---	---	---	3 469 396
5.08.09.0000138	---	---	---	---	4 538 875	8 573 461	10 830 882	10 943 479	8 453 828	6 814 353
5.08.09.0000148	---	---	---	---	---	---	---	---	---	9 542 693
5.08.09.0000174	---	---	---	---	---	3 762 676	49 206 384	49 844 478	49 262 861	51 969 627

4.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających panitumumab.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której panitumumab refundowany jest w ramach programu lekowego B.4. Scenariusz nowy zakłada refundację panitumumabu w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.4.1.).

4.2.1. Dane wejściowe

Populacja

W proponowanym załączniku do kat. chemioterapii wyróżniono trzy subpopulacje:

- w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- w skojarzeniu z chemioterapią drugiej linii FOLFIRI, w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii niezawierającej irynotekanu, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- w monoterapii, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).

Populacje A oraz C są aktualnie objęte refundacją w PL B.4.

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych panitumumabem w ramach programu lekowego B.4 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000049) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych panitumumabem w PL B.4. oraz prognoza na lata 2024 i 2025

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
573	684	739	816	1070	1059	956	1125	1421	1694	1743 (1668 - 1822)	1941 (1843 - 2043)

Tabela 6. Prognoza liczby pacjentów z populacji A i C na lata 2024 i 2025

Rok	A	C
2024	790 (756 - 826)	953 (911 - 996)
2025	879 (835 - 926)	1061 (1007 - 1117)

Wielkość populacji B oszacowano na podstawie liczby pacjentów leczonych technologią alternatywną tj. aflibercept w latach 2017-2023. Kryteria kwalifikacji do terapii w drugiej linii z wykorzystaniem aflibercept są szersze niż przewidziane w proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii dla terapii drugiej linii z wykorzystaniem panitumumabu. Wielkość populacji docelowej zważono odsetkiem pacjentów leczonych anty-EGFR spośród wszystkich leczonych w B.4.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych afliberceptem w PL B.4. oraz prognoza na lata 2024 i 2025

2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
26	136	298	371	393	376	327	486 (292 - 680)	539 (305 - 772)

Tabela 8. Prognoza liczby pacjentów z populacji B na lata 2024 i 2025

Rok	B
2024	227 (136 - 317)
2025	251 (142 - 360)

Udziały technologii

W populacji B założono przejęcie części populacji pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym afliberceptem przez panitumumab. Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku, przyjęto arbitralnie zestaw wartości.

Tabela 9. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym

Scenariusz	2024	2025
Istniejący	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Nowy	33% (17% - 66%)	33% (17% - 66%)

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leku,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Koszty leku

Koszt panitumumabu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.4. w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.4 w latach 2014-2023.

W populacji A panitumumab ma być stosowany w skojarzeniu z chemioterapiami FOLFOX lub FOLFIRI. Wielkość dawki poszczególnych leków w powyższych schematach przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych u pacjentów stosujących je w skojarzeniu z panitumumabem. Przyjęto, że w populacji częstość stosowania schematów będzie jednakowa.

W populacji B założono jednakowe zużycie chemioterapii skojarzonych dla panitumumabu oraz afliberceptu.

Koszt afliberceptu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w ramach programu lekowego B.4 w 2023 roku. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych w ramach programu lekowego B.4 w latach 2017-2023.

Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie

Terapia	Produkt jednostkowy	Mediana rocznej dawki	Cena leku
FOLFOX	5.08.10.0000005	3770,00	0,166
	5.08.10.0000028	22666,81	0,014
	5.08.10.0000049	891,00	0,345
FOLFIRI	5.08.10.0000005	3989,20	0,166
	5.08.10.0000028	26098,00	0,014
	5.08.10.0000037	2066,29	0,231
Panitumumab	5.08.09.0000049	■	■
Aflibercept	5.08.09.0000095/5.08.09.0000138	■	■

FOLFOX – schemat składający się z oksaliplatyny, folinianu wapniowego i fluorouracylu; FOLFIRI – schemat składający się z irynotekanu, folinianu wapniowego i fluorouracylu;

Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjny m związane z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000003 – hospitalizacja w trybie jednodniowy m związana z wykonaniem programu
- 5.08.07.0000001 – hospitalizacja związana z wykonaniem programu

ważone odsetkiem ich realizacji w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173 – hospitalizacja jednego dnia związana z podanie leku z części A katalogu leków
- 5.08.05.0000175 – podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii
- 5.08.05.0000171 – hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

ważone odsetkiem realizacji ich odpowiedników w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023.

Tabela 11. Podania uwzględnione w analizie

Parametr	Mediana
5.08.07.0000004	0,26
5.08.07.0000003	3,97
5.08.07.0000001	5,76

Tabela 12. Koszty podania uwzględnione w analizie

Scenariusz	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.07.0000004	108,16
	5.08.07.0000003	486,72
	5.08.07.0000001	486,72
Nowy	5.08.05.0000175	390,00
	5.08.05.0000171	557,00
	5.08.05.0000173	181,00

Koszty diagnostyki i monitorowania

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000016 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.4 w latach 2014-2023. W scenariuszu nowym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na dwa miesiące.

Tabela 13. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
5.08.08.0000114	0,42 n/rok
5.08.05.0000008	2,52 n/rok

Tabela 14. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Scenariusz	Świadczenie	Koszt
Istniejący	5.08.08.0000114	3 579,00
Nowy	5.08.05.0000008	270,40

4.3. Wyniki

4.3.1. Analiza podstawowa

Tabela 15. Wielkość populacji docelowej

Rok	A	B	C
2024	790 (756 - 826)	227 (136 - 317)	953 (911 - 996)
2025	879 (835 - 926)	251 (142 - 360)	1061 (1007 - 1117)

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – populacja A

Scenariusz	Kategoria	2024	2025
Nowy	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	3 797 668	4 227 248
	Koszty diagnostyki	534 204	594 632
	Koszty całkowite	█	█
Istniejący	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	3 765 831	4 191 809
	Koszty diagnostyki	1 178 450	1 311 752
	Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	31 837	35 438
	Koszty diagnostyki	-644 245	-717 120
	Koszty całkowite	█	█

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej – populacja B

Scenariusz	Kategoria	2024	2025
Nowy	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	2 320 611	2 572 436
	Koszty diagnostyki	153 468	170 122
	Koszty całkowite	█	█
Istniejący	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	1 081 864	1 199 265
	Koszty diagnostyki	338 550	375 289
	Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	1 238 746	1 373 171
	Koszty diagnostyki	-185 082	-205 166
	Koszty całkowite	█	█

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej - populacja C

Scenariusz	Kategoria	2024	2025
Nowy	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	4 579 321	5 097 319
	Koszty diagnostyki	644 156	717 021
	Koszty całkowite	█	█
Istniejący	Koszty leczenia	█	█
	Koszty administracji	4 540 931	5 054 586
	Koszty diagnostyki	1 421 003	1 581 743
	Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne	Koszty leczenia	█	█

	Koszty administracji	38 390	42 733
	Koszty diagnostyki	-776 847	-864 721
	Koszty całkowite		

4.3.2. Analiza wrażliwości

Tabela 19. Zestawienie parametrów scenariuszowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Wariant podstawowy	Wariant wrażliwości
MAX	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Dolny zakres przedziału ufności dla predykcji
MIN	Wielkość populacji w 2024-2025	Wartość predykcji dla populacji na lata 2024-2025	Górny zakres przedziału ufności dla predykcji
SA1	Wzrost populacji związany z proponowanymi zmianami	Brak wzrostu wielkości populacji	Wzrost wielkości populacji o 10%
SA2	Monitorowanie leczenia w scenariuszu istniejącym	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009 ważony średnim rocznym odsetkiem realizacji świadczenia	Koszt świadczenia 5.08.08.0000009
SA3	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na miesiąc
SA4	Monitorowanie leczenia w scenariuszu nowym	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na dwa miesiące	Koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii raz na trzy miesiące
SA5	Udziały w rynku	Wartość średnia	Wartość minimalna
SA6	Udziały w rynku	Wartość średnia	Wartość maksymalna

4.3.2.1. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Tabela 20. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja A

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	826		3 969 990	558 444	
Nowy	2025	927		4 451 001	626 106	
Istniejący	2024	826		3 936 708	1 231 923	
Istniejący	2025	927		4 413 687	1 381 185	
Inkrementalne	2024	0		33 282	-673 479	
Inkrementalne	2025	0		37 314	-755 078	
MIN						
Nowy	2024	756		3 632 826	511 016	
Nowy	2025	836		4 014 743	564 739	
Istniejący	2024	756		3 602 371	1 127 298	
Istniejący	2025	836		3 981 086	1 245 810	
Inkrementalne	2024	0		30 455	-616 281	
Inkrementalne	2025	0		33 657	-681 070	
SA1						
Nowy	2024	870		4 177 435	587 625	
Nowy	2025	968		4 649 973	654 095	
Istniejący	2024	791		3 765 831	1 178 450	
Istniejący	2025	880		4 191 809	1 311 752	
Inkrementalne	2024	79		411 604	-590 825	
Inkrementalne	2025	88		458 163	-657 657	

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
SA2						
Nowy	2024	791	■	3 797 668	534 204	■
Nowy	2025	880	■	4 227 248	594 632	■
Istniejący	2024	791	■	3 765 831	2 829 411	■
Istniejący	2025	880	■	4 191 809	3 149 465	■
Inkrementalne	2024	0	■	31 837	-2 295 207	■
Inkrementalne	2025	0	■	35 438	-2 554 833	■
SA3						
Nowy	2024	791	■	3 797 668	356 136	■
Nowy	2025	880	■	4 227 248	396 421	■
Istniejący	2024	791	■	3 765 831	1 178 450	■
Istniejący	2025	880	■	4 191 809	1 311 752	■
Inkrementalne	2024	0	■	31 837	-822 314	■
Inkrementalne	2025	0	■	35 438	-915 331	■
SA4						
Nowy	2024	791	■	3 797 668	1 068 408	■
Nowy	2025	880	■	4 227 248	1 189 263	■
Istniejący	2024	791	■	3 765 831	1 178 450	■
Istniejący	2025	880	■	4 191 809	1 311 752	■
Inkrementalne	2024	0	■	31 837	-110 041	■
Inkrementalne	2025	0	■	35 438	-122 489	■

Tabela 21. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja B

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	318	■	3 246 231	214 682	■
Nowy	2025	361	■	3 687 031	243 834	■
Istniejący	2024	318	■	1 513 387	473 587	■
Istniejący	2025	361	■	1 718 887	537 895	■
Inkrementalne	2024	0	■	1 732 844	-258 905	■
Inkrementalne	2025	0	■	1 968 144	-294 061	■
MIN						
Nowy	2024	137	■	1 394 990	92 255	■
Nowy	2025	143	■	1 457 841	96 411	■
Istniejący	2024	137	■	650 342	203 513	■
Istniejący	2025	143	■	679 643	212 682	■
Inkrementalne	2024	0	■	744 648	-111 258	■
Inkrementalne	2025	0	■	778 198	-116 271	■
SA1						
Nowy	2024	250	■	2 552 672	168 815	■
Nowy	2025	277	■	2 829 680	187 135	■
Istniejący	2024	227	■	1 081 864	338 550	■
Istniejący	2025	252	■	1 199 265	375 289	■
Inkrementalne	2024	23	■	1 470 807	-169 735	■
Inkrementalne	2025	25	■	1 630 415	-188 154	■
SA2						
Nowy	2024	227	■	2 320 611	153 468	■
Nowy	2025	252	■	2 572 436	170 122	■
Istniejący	2024	227	■	1 081 864	812 845	■

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Istniejący	2025	252	█	1 199 265	901 053	█
Inkrementalne	2024	0	█	1 238 746	-659 377	█
Inkrementalne	2025	0	█	1 373 171	-730 930	█
SA3						
Nowy	2024	227	█	2 320 611	102 312	█
Nowy	2025	252	█	2 572 436	113 415	█
Istniejący	2024	227	█	1 081 864	338 550	█
Istniejący	2025	252	█	1 199 265	375 289	█
Inkrementalne	2024	0	█	1 238 746	-236 238	█
Inkrementalne	2025	0	█	1 373 171	-261 874	█
SA4						
Nowy	2024	227	█	2 320 611	306 937	█
Nowy	2025	252	█	2 572 436	340 245	█
Istniejący	2024	227	█	1 081 864	338 550	█
Istniejący	2025	252	█	1 199 265	375 289	█
Inkrementalne	2024	0	█	1 238 746	-31 613	█
Inkrementalne	2025	0	█	1 373 171	-35 044	█
SA5						
Nowy	2024	227	█	2 246 765	153 468	█
Nowy	2025	252	█	2 490 577	170 122	█
Istniejący	2024	227	█	1 081 864	338 550	█
Istniejący	2025	252	█	1 199 265	375 289	█
Inkrementalne	2024	0	█	1 164 901	-185 082	█
Inkrementalne	2025	0	█	1 291 312	-205 166	█
SA6						
Nowy	2024	227	█	2 468 391	153 468	█
Nowy	2025	252	█	2 736 253	170 122	█
Istniejący	2024	227	█	1 081 864	338 550	█
Istniejący	2025	252	█	1 199 265	375 289	█
Inkrementalne	2024	0	█	1 386 526	-185 082	█
Inkrementalne	2025	0	█	1 536 988	-205 166	█

Tabela 22. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – populacja C

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	997	█	4 787 111	673 385	█
Nowy	2025	1 117	█	5 367 127	754 974	█
Istniejący	2024	997	█	4 746 979	1 485 482	█
Istniejący	2025	1 117	█	5 322 132	1 665 466	█
Inkrementalne	2024	0	█	40 132	-812 097	█
Inkrementalne	2025	0	█	44 994	-910 492	█
MIN						
Nowy	2024	912	█	4 380 551	616 196	█
Nowy	2025	1 008	█	4 841 075	680 976	█
Istniejący	2024	912	█	4 343 827	1 359 323	█
Istniejący	2025	1 008	█	4 800 491	1 502 228	█
Inkrementalne	2024	0	█	36 724	-743 127	█
Inkrementalne	2025	0	█	40 584	-821 251	█
SA1						

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Nowy	2024	1 049	████████	5 037 253	708 572	████████
Nowy	2025	1 167	████████	5 607 051	788 723	████████
Istniejący	2024	953	████████	4 540 931	1 421 003	████████
Istniejący	2025	1 061	████████	5 054 586	1 581 743	████████
Inkrementalne	2024	95	████████	496 322	-712 431	████████
Inkrementalne	2025	106	████████	552 464	-793 019	████████
SA2						
Nowy	2024	953	████████	4 579 321	644 156	████████
Nowy	2025	1 061	████████	5 097 319	717 021	████████
Istniejący	2024	953	████████	4 540 931	3 411 773	████████
Istniejący	2025	1 061	████████	5 054 586	3 797 701	████████
Inkrementalne	2024	0	█	38 390	-2 767 616	████████
Inkrementalne	2025	0	█	42 733	-3 080 680	████████
SA3						
Nowy	2024	953	████████	4 579 321	429 438	████████
Nowy	2025	1 061	████████	5 097 319	478 014	████████
Istniejący	2024	953	████████	4 540 931	1 421 003	████████
Istniejący	2025	1 061	████████	5 054 586	1 581 743	████████
Inkrementalne	2024	0	█	38 390	-991 566	████████
Inkrementalne	2025	0	█	42 733	-1 103 728	████████
SA4						
Nowy	2024	953	████████	4 579 321	1 288 313	████████
Nowy	2025	1 061	████████	5 097 319	1 434 043	████████
Istniejący	2024	953	████████	4 540 931	1 421 003	████████
Istniejący	2025	1 061	████████	5 054 586	1 581 743	████████
Inkrementalne	2024	0	█	38 390	-132 691	████████
Inkrementalne	2025	0	█	42 733	-147 700	████████

4.3.3. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Prognozy wielkości populacji A oraz C na lata 2024-2025 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023.
- Wielkość populacji B określono na podstawie populacji leczonej alfiberceptem w PL. B.4. w latach 2014-2023.
- Nie dysponowano danymi pozwalającymi na oszacowanie udziałów technologii w populacji B w scenariuszu nowym. Wartości zostały arbitralnie przyjęte przez analityków Agencji. Alternatywne wartości testowano w analizie wrażliwości (warianty SA5 oraz SA6).
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.4 w latach 2014-2023. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

5. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.795.2024.ZL. z dnia 24.07.2024 r. (data wpływu do AOTMiT 26.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w sprawie przeniesienia substancji czynnej panitumumab z programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-20) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.08.2024 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty: PTOK 2020, NCCN 2024 oraz ESMO 2023 dotyczące leczenia nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Odnaleziono również dokument ESMO 2021 dotyczący leczenia raka odbytnicy, jednak nie zawarto w nim informacji na temat zastosowania panitumumabu w tym wskazaniu. Ze względu na odnalezione liczne rekomendacje dotyczące terapii przerzutowego raka jelita grubego, w poniższej tabeli uwzględniono jedynie rekomendacje odnoszące się do stosowania panitumumabu w zarejestrowanym wskazaniu. Zarówno wytyczne PTOK 2020, ESMO 2023 jak i NCCN 2024 wskazują na zastosowanie panitumumabu w leczeniu zaawansowanego, przerzutowego raka okrężnicy z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS oraz BRAF V600. W wytycznych wymienia się schematy leczenia panitumumabu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI zarówno w leczeniu początkowym jak i dalszych liniach leczenia. Ponadto w ramach wytycznych ESMO 2023 w ramach III i dalszych linii leczenia, zaleca się stosowanie panitumumabu w monoterapii u pacjentów z RAS-WT i BRAF-WT, którzy nie byli wcześniej leczeni przeciwciętami przeciwko EGFR.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla każdej z populacji wskazanych w proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii:

- A. w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- B. w skojarzeniu z chemioterapią drugiej linii FOLFIRI, w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii niezawierającej irynotekanu, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- C. w monoterapii, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2024-2025.

Populacja A

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 790 (95% CI: 756 do 826) pacjentów w pierwszym oraz 879 (95% CI: 835 do 926) pacjentów w drugim roku.

W wariancie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ██████████ złotych w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o ██████████ tys. odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków inkrementalnych wynika z niższych kosztów diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym ze scenariuszy – testującym wzrost populacji związany z zaproponowanymi zmianami.

Populacja B

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 227 (95% CI: 136 do 317) pacjentów w pierwszym oraz 251 (95% CI: 142 do 360) pacjentów w drugim roku. W wariancie podstawowym liczba pacjentów leczonych panitumumabem wyniesie 76 w pierwszym i 84 w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ██████████ złotych w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na wzrost wydatków płatnika, o ██████████. odpowiednio w 1. i 2. roku. Wzrost wydatków inkrementalnych wynika z wyższego kosztu leczenia w scenariuszu nowym.

W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania.

Populacja C

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 953 (95% CI: 911 do 996) pacjentów w pierwszym oraz 1061 (95% CI: 1007 do 1117) pacjentów w drugim roku.

W wariantcie podstawowym analizy prognozowane obciążenie płatnika publicznego wyniesie ██████████ złotych w pierwszym roku oraz ██████████ zł w drugim roku. Wyniki wskazują na spadek wydatków płatnika, o ██████████ tys. odpowiednio w 1. i 2. roku. Spadek wydatków wynika z niższego kosztu diagnostyki w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym ze scenariuszy – testującym wzrost populacji związany z zaproponowanymi zmianami.

6. Źródła

Publikacje

- ESMO 2023** Cervantes, A., Adam, R., Roselló, S., Arnold, D., Normanno, N., Taïeb, J., Seligmann, J., De Baere, T., Osterlund, P., Yoshino, T., Martinelli, E., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2023). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 34(1), 10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
- ESMO 2021** Rao, S., Guren, M. G., Khan, K., Brown, G., Renehan, A. G., Steigen, S. E., Deutsch, E., Martinelli, E., Arnold, D., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2021). Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(9), 1087–1100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines®, Colon Cancer, Version 4.2024 — July 3, 2024. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines> [dostęp 21.08.2024]
- NFZ 76/2024/DGL** Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 2 sierpnia 2024 r. Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju Leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

7. Załączniki

7.1. Załącznik 1

Tabela 23. Technologie medyczne zawierające substancję czynną panitumumab refundowane¹ w ramach programu lekowego B.4.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab					
Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990646555	5184,00	5495,04	5495,04
Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990646531	1296,00	1373,76	1373,76

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp 14.08.2024]