



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

OT.422.0.44.2024

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 (Merck).

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: Merck.

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	10
5. Analiza wpływu na budżet	13
5.1. Aktualne wydatki	13
5.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	13
5.2.1. Dane wejściowe	14
5.2.2. Wyniki	16
5.2.2.1. Analiza podstawowa	16
5.2.2.2. Analiza wrażliwości	17
6. Ograniczenia	20
7. Podsumowanie	21
8. Źródła.....	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Załącznik 1	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.07.2024
PLR2.4504.792.2024.ZL.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przeniesienie substancji czynnej cetuksymab 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 PLR2.4504.792.2024.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 cetuksymab 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:

- w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- w monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, 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 powodu raka jelita grubego).

W pierwszej linii u pacjentów bez progresji możliwe jest częściowe lub całkowite przerwanie leczenia (przerwanie podawania cetuksymabu, 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.	CETUXIMABUM	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
2.	CETUXIMABUM	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
3.	CETUXIMABUM	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 16.08.2024 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 oraz dwa dokumenty dotyczące leczenia raka odbytu (ESMO 2021 oraz PTOK 2020).

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

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

Wytyczne ESMO 2023 dotyczące leczenia raka odbytu wskazują na możliwość zastosowania schematu cetuksymab + irynotekan w leczeniu II linii. W dokumencie PTOK 2020 nie odnaleziono informacji na temat zastosowania cetuksymabu w leczeniu raka odbytu.

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). • Bezpośrednie porównania leków anti-EGFR i bewacyzumabu skojarzonych z chemioterapią dają sprzeczne wyniki. W badaniu FIRE-3 obserwowano istotnie dłuższy czas przeżycia ogólnego (różnica w medianach około 4 miesiące) u chorych otrzymujących wraz z chemioterapią FOLFIRI cetuksymab, a nie bewacyzumab, ale nie było różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji i odsetku objektywnych odpowiedzi (II, B) • W badaniu CALGB/SWOG 80405, w którym większość chorych otrzymywała schemat mFOLFOX6, nie wykazano przewagi cetuksymabu i czas przeżycia był podobny, niezależnie od rodzaju zastosowanego przeciwciała. Retrospektywne analizy uwzględniające położenie guza pierwotnego (lewostronne albo prawostronne) mogą wskazywać na większą korzyść z zastosowania leków anti-EGFR niż bewacyzumabu u osób z guzami położonymi po lewej stronie, ale ta obserwacja nie powinna samodzielnie decydować o wyborze strategii postępowania, podobnie jak sugestie o możliwej wartości predykcyjnej niektórych czynników molekularnych (m.in. niestabilność mikrosatelitarna, obciążenie mutacjami, podtyp molekularny) (IV, C) <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)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie chorych leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną 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 ASPICC 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) W badaniu III fazy przeprowadzonym u wcześniej leczonych systemowo chorych (około połowa z nich otrzymywała irynotekan) z obecną mutacją BRAF V600 wykazano, że połączenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem z cetuksymabem wpływają na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnice w medianach odpowiednio 3,6 miesiąca i 3,0 miesiąca) w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan (II, A) [34]. <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, II Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), III Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce, B Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
PTOK 2020	Wytoczne dotyczące leczenia raka odbytnicy: Nie odnaleziono informacji na temat cetuksymabu w wytocznych PTOK 2020
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 anty-VEGF lub anty-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 lewostronnych guzów RAS-wt i BRAF-wt preferowaną opcją jest podwójna ChT plus mAb anty-EGFR [I, A]. Ze względu na nasilone działania niepożądane i brak skuteczności nie zaleca się łączenia z cetuksymabem-kapecytabiną lub ChT opartą na bolusie 5-FU [I, E]. 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 anty-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 anty-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]. W przypadku pacjentów z mutacją BRAF V600E, wcześniej leczonych mCRC, enkorafenib-cetuksymab jest zalecany jako najlepsza opcja w drugiej linii [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A]. <p>III i dalsze linie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z mutacją BRAF V600E, wcześniej leczonych z powodu mCRC, enkorafenib-cetuksymab jest zalecany jako najlepsza opcja w trzeciej linii [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A]. 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]. U pacjentów opornych na irynotekan zaleca się stosowanie cetuksymabu i irynotekanu zamiast samego cetuksymabu [II, B]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności 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. III Badania kohortowe prospektywne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>
<p>ESMO 2021</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka odbytu w IV stadium Pacjenci kwalifikujący się do leczenia systemowego</p> <p>I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna-paklitaksel [I, B] <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna-5-FU, karboplatyna, doksorubicyna, taksan, irynotekan ± cetuksymab lub schematy łączone [III, B]; • inhibitory PD-L1 można rozważyć w miarę możliwości u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu pierwszej linii w badaniach klinicznych [III, B]. <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 błędów) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i> • <i>II Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (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> <div data-bbox="395 965 1315 1458" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">Stage IV anal cancer</p> <pre> graph TD A[Stage IV anal cancer] --> B[Eligible for systemic treatment] A --> C[Not fit for systemic treatment] B --> D["First-line: carboplatin-paclitaxel [I, B] Second-line: cisplatin-5-FU, carboplatin, doxorubicin, taxane, irinotecan ± cetuximab or combinations [III, B] PD-L1 inhibitors may be considered where possible in patients who have progressed on first-line therapy in clinical trials [III, B]"] C --> E[BSC] </pre> </div> <p>Rysunek 1. Algorytm leczenia zaawansowanego raka odbytu</p>
<p>NCCN 2024</p>	<p>Schematy leczenia raka okrężnicy – choroba zaawansowana lub przerzutowa 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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] • (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>I. 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 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. • cetuksymab lub panitumumab (leki anty-EGFR) w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan (stosowanych sekwencyjnie lub równocześnie) 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 	<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> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego); • w monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, 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>Wg ChPL lek Erbitux (cetuksymab)¹ jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. <p>Lek Erbitux wskazany jest również w leczeniu raka głowy i szyi, lecz nie jest to przedmiotem ocenianego wniosku.</p> <p>Zatem wskazanie rejestracyjne odnoszące się do leczenia raka jelita jest tożsame z wnioskowanym w ramach załącznika do katalogu chemioterapii. W programie lekowym wskazanie dla cetuksymabu było węższe i nie obejmowało skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem</p>

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux (https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 13.08.2024]

	<p>terapii anty-EGFR nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej cetuksymabem lub panitumumabem z powodu RJG.</p>		
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 umożliwiająca 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.	<p>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.</p>

<p>Kryteria wyłączenia</p>	<p>1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. (...)</p> <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 anty-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 anty-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>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.</p> <p>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.</p> <p>Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie</p>	<p>W załączniku do katalogu chemioterapii dopuszcza się zmianę leczenia na inny lek z grupy anty-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>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Zalecana dawka cetuksymabu wynosi:</p> <p>1) 400 mg/m² powierzchni ciała (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała (kolejne dawki) w odstępach 7-dniowych, lub</p> <p>2) 500 mg/m² powierzchni 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 anty-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>	<p>Brak informacji.</p>	<p>Brak uwag. W ramach PL zapisane dawkowanie jest tożsame z dawkowaniem wskazanym w ChPL Erbitux.</p>

5. Analiza wpływu na budżet

5.1. Aktualne wydatki

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)

Świadczenie	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

5.2. 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 cetuksymab

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 cetuksymab refundowany jest w ramach programu lekowego B.4 Scenariusz nowy zakłada refundację cetuksymab 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.).

5.2.1. Dane wejściowe

Populacja

W proponowanym załączniku do kat. chemioterapii wyróżniono dwie subpopulacje:

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 monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, 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 B są aktualnie objęte refundacją w PL B.4.

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych cetuksymab w ramach programu lekowego B.4 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000010) w latach 2014-2023. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i logarytmicznej funkcji wiążącej.

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

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
335	305	334	752	1351	1482	1574	1582	1540	1558	2421 (2324 - 2522)	2861 (2726 - 3003)

Tabela 6. Prognoza na lata 2024 i 2025 dla populacji A i B

Rok	A	B
2024	1579 (1516 - 1645)	841 (807 - 877)
2025	1866 (1778 - 1959)	994 (947 - 1043)

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty leku

Koszt cetuksymab 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 cetuksymab 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 cetuksymab. Przyjęto że w populacji częstość stosowania schematów będzie jednakowa.

W populacji B przyjęto ilość częstość stosowania cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem zgodnie odsetkiem pacjentów z populacji wnioskowanej aktualnie stosujących irynotekan.

Koszt irynotekanu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w 2023. Wielkość dawki przyjęto jako medianę rocznej ilości miligramów sprawozdanych u pacjentów z rozpoznaniem C18-20.

Tabela 7. Koszty leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawka	Cena
FOLFOX		
5.08.10.0000005	3770,00	0,166
5.08.10.0000028	22666,81	0,0136
5.08.10.0000049	891,00	0,345
FOLFIRI		
5.08.10.0000005	3989,20	0,167
5.08.10.0000028	26098,00	0,014
5.08.10.0000037	2066,29	0,231
Cetuksymab		
5.08.09.0000010	6924,25	■
Irynotekan		
5.08.10.0000037	2066,29	0,231

Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004
- 5.08.07.0000003
- 5.08.07.0000001

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

- 5.08.05.0000173
- 5.08.05.0000175
- 5.08.05.0000171

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

Tabela 8. Podania uwzględnione w analizie

Parametr	Mediana
5.08.07.0000004	0,25
5.08.07.0000003	4,25
5.08.07.0000001	24,56

Tabela 9. Koszty podania uwzględnione w analizie

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 10. Monitorowanie terapii uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
5.08.08.0000114	0,51 n/rok
5.08.05.0000008	3,04 n/rok

Tabela 11. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

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

5.2.2. Wyniki

5.2.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 12. Wielkość populacji docelowej

Rok	A	B
2024	1579 (1516 - 1645)	841 (807 - 877)
2025	1866 (1778 - 1959)	994 (947 - 1043)

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej - populacja A

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty administracji	24 303 435	28 721 742
Koszty diagnostyki	1 297 338	1 533 191
Koszty całkowite	█	█
Istniejący		
Koszty leczenia	█	█
Koszty administracji	22 197 842	26 233 357
Koszty diagnostyki	2 861 917	3 382 206
Koszty całkowite	█	█
Inkrementalne		
Koszty leczenia	█	█
Koszty administracji	2 105 593	2 488 385
Koszty diagnostyki	-1 564 578	-1 849 015
Koszty całkowite	█	█

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej - populacja B

Kategoria	2024	2025
Nowy		
Koszty leczenia	█	█
Koszty administracji	12 950 156	15 304 464
Koszty diagnostyki	691 290	816 965
Koszty całkowite	█	█
Istniejący		
Koszty leczenia	█	█
Koszty administracji	11 828 185	13 978 521
Koszty diagnostyki	1 524 981	1 802 218

Kategoria	2024	2025
Koszty całkowite		
Inkrementalne		
Koszty leczenia		
Koszty administracji	1 121 971	1 325 943
Koszty diagnostyki	-833 690	-985 253
Koszty całkowite		

5.2.2.2. Analiza wrażliwości

Tabela 15. 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

Tabela 16. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości - populacja A

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	1 646		25 322 106	1 351 716	
Nowy	2025	1 959		30 140 645	1 608 933	
Istniejący	2024	1 646		23 128 258	2 981 873	
Istniejący	2025	1 959		27 529 329	3 549 293	
Inkrementalne	2024	0		2 193 848	-1 630 157	
Inkrementalne	2025	0		2 611 315	-1 940 359	
MIN						
Nowy	2024	1 516		23 325 744	1 245 148	
Nowy	2025	1 779		27 369 636	1 461 015	
Istniejący	2024	1 516		21 304 856	2 746 786	
Istniejący	2025	1 779		24 998 394	3 222 985	
Inkrementalne	2024	0		2 020 888	-1 501 638	
Inkrementalne	2025	0		2 371 242	-1 761 971	
SA1						
Nowy	2024	1 738		26 733 779	1 427 072	
Nowy	2025	2 054		31 593 916	1 686 510	
Istniejący	2024	1 580		22 197 842	2 861 917	
Istniejący	2025	1 867		26 233 357	3 382 206	
Inkrementalne	2024	158		4 535 937	-1 434 845	
Inkrementalne	2025	187		5 360 559	-1 695 696	

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
SA2						
Nowy	2024	1 580	■	24 303 435	1 297 338	■
Nowy	2025	1 867	■	28 721 742	1 533 191	■
Istniejący	2024	1 580	■	22 197 842	5 653 727	■
Istniejący	2025	1 867	■	26 233 357	6 681 561	■
Inkrementalne	2024	0	■	2 105 593	-4 356 389	■
Inkrementalne	2025	0	■	2 488 385	-5 148 370	■
SA3						
Nowy	2024	1 580	■	24 303 435	864 892	■
Nowy	2025	1 867	■	28 721 742	1 022 127	■
Istniejący	2024	1 580	■	22 197 842	2 861 917	■
Istniejący	2025	1 867	■	26 233 357	3 382 206	■
Inkrementalne	2024	0	■	2 105 593	-1 997 024	■
Inkrementalne	2025	0	■	2 488 385	-2 360 079	■
SA4						
Nowy	2024	1 580	■	24 303 435	2 594 676	■
Nowy	2025	1 867	■	28 721 742	3 066 382	■
Istniejący	2024	1 580	■	22 197 842	2 861 917	■
Istniejący	2025	1 867	■	26 233 357	3 382 206	■
Inkrementalne	2024	0	■	2 105 593	-267 240	■
Inkrementalne	2025	0	■	2 488 385	-315 824	■

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości - populacja B

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
MAX						
Nowy	2024	877	■	13 492 958	720 266	■
Nowy	2025	1 044	■	16 060 530	857 325	■
Istniejący	2024	877	■	12 323 959	1 588 900	■
Istniejący	2025	1 044	■	14 669 083	1 891 251	■
Inkrementalne	2024	0	■	1 168 998	-868 634	■
Inkrementalne	2025	0	■	1 391 447	-1 033 926	■
MIN						
Nowy	2024	808	■	12 429 190	663 481	■
Nowy	2025	948	■	14 583 990	778 506	■
Istniejący	2024	808	■	11 352 354	1 463 633	■
Istniejący	2025	948	■	13 320 467	1 717 377	■
Inkrementalne	2024	0	■	1 076 836	-800 152	■
Inkrementalne	2025	0	■	1 263 523	-938 871	■
SA1						
Nowy	2024	926	■	14 245 172	760 419	■
Nowy	2025	1 094	■	16 834 910	898 662	■
Istniejący	2024	842	■	11 828 185	1 524 981	■
Istniejący	2025	995	■	13 978 521	1 802 218	■
Inkrementalne	2024	84	■	2 416 987	-764 561	■
Inkrementalne	2025	99	■	2 856 390	-903 556	■
SA2						
Nowy	2024	842	■	12 950 156	691 290	■
Nowy	2025	995	■	15 304 464	816 965	■
Istniejący	2024	842	■	11 828 185	3 012 605	■

Scenariusz	Rok	Populacja	Koszty leczenia	Koszty administracji	Koszty diagnostyki	Koszty całkowite
Istniejący	2025	995	████████	13 978 521	3 560 289	████████
Inkrementalne	2024	0	████	1 121 971	-2 321 314	████████
Inkrementalne	2025	0	████	1 325 943	-2 743 324	████████
SA3						
Nowy	2024	842	████████	12 950 156	460 860	████████
Nowy	2025	995	████████	15 304 464	544 644	████████
Istniejący	2024	842	████████	11 828 185	1 524 981	████████
Istniejący	2025	995	████████	13 978 521	1 802 218	████████
Inkrementalne	2024	0	████	1 121 971	-1 064 120	████████
Inkrementalne	2025	0	████	1 325 943	-1 257 575	████████
SA4						
Nowy	2024	842	████████	12 950 156	1 382 581	████████
Nowy	2025	995	████████	15 304 464	1 633 931	████████
Istniejący	2024	842	████████	11 828 185	1 524 981	████████
Istniejący	2025	995	████████	13 978 521	1 802 218	████████
Inkrementalne	2024	0	████	1 121 971	-142 400	████████
Inkrementalne	2025	0	████	1 325 943	-168 288	████████

6. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Prognozy populacji na lata 2024-2025 dokonano na podstawie danych z krótkiego okresu tj. 2014-2023.
- 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.

7. 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 PLR2.4504.792.2024.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 cetuksymab z programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-20) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii.

Wytyczne praktyki klinicznej

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 oraz dwa dokumenty dotyczące leczenia raka odbytu (ESMO 2021 oraz PTOK 2020). Ze względu na odnalezienie liczne rekomendacje dotyczące terapii przerzutowego raka jelita grubego, w poniższej tabeli uwzględniono jedynie rekomendacje odnoszące się do stosowania cetuksymabu w zarejestrowanym wskazaniu. Zarówno wytyczne PTOK 2020, ESMO 2023 jak i NCCN 2024 wskazują na zastosowanie cetuksymabu w leczeniu zaawansowanego, przerzutowego raka okrężnicy z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS oraz BRAF V600. W wytycznych wymienia się schematy leczenia cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI zarówno w leczeniu początkowym jak i dalszych liniach leczenia oraz wskazuje na możliwość zastosowania schematu cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem. Wytyczne ESMO 2021 dotyczące leczenia raka odbytu wskazują na możliwość zastosowania schematu cetuksymab + irynotekan w leczeniu II linii. W dokumencie PTOK 2020 nie odnaleziono informacji na temat zastosowania cetuksymabu w leczeniu raka odbytu.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla każdej z populacji:

- 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 monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, 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 1579 (95% CI: 1516 do 1645) pacjentów w pierwszym oraz 1886 (95% CI: 1778 do 1959) 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 wzrost wydatków płatnika, o ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku. Wzrost wydatków inkrementalnych wynika przede wszystkim z wyższego kosztu podania w scenariuszu nowym.

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym ze scenariuszy – testującym alternatywne założenia dot. monitorowania terapii w scenariuszu istniejącym. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

Populacja B

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami wielkość populacji wyniesie 841 (95% CI: 807 do 877) pacjentów w pierwszym oraz 994 (95% CI: 947 do 1043) 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 wzrost wydatków płatnika, o ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku. Wzrost wydatków inkrementalnych wynika z wyższego kosztu leczenia w scenariuszu .

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w jednym ze scenariuszy – testującym alternatywne założenia dot. monitorowania terapii w scenariuszu istniejącym. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

8. Źródła

Publikacje	
PTOK 2020	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030.
PTOK 2020	Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer, Version 4.2024 — July 3, 2024
ESMO 2022	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. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2023 Jan;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
ESMO 2021	Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, Deutsch E, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. <i>Ann Oncol</i> . 2021 Sep;32(9):1087-1100. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.015. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175386.
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 chemioterapii

9. Załączniki

9.1. Załącznik 1

Tabela 18. Technologie medyczne zawierające substancję czynną cetuksymab refundowane¹ w ramach programu lekowego B.4.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1057.0, Cetuximab					
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3828,60	4058,32	4058,30
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035922	765,72	811,66	811,66

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 16.08.2024]