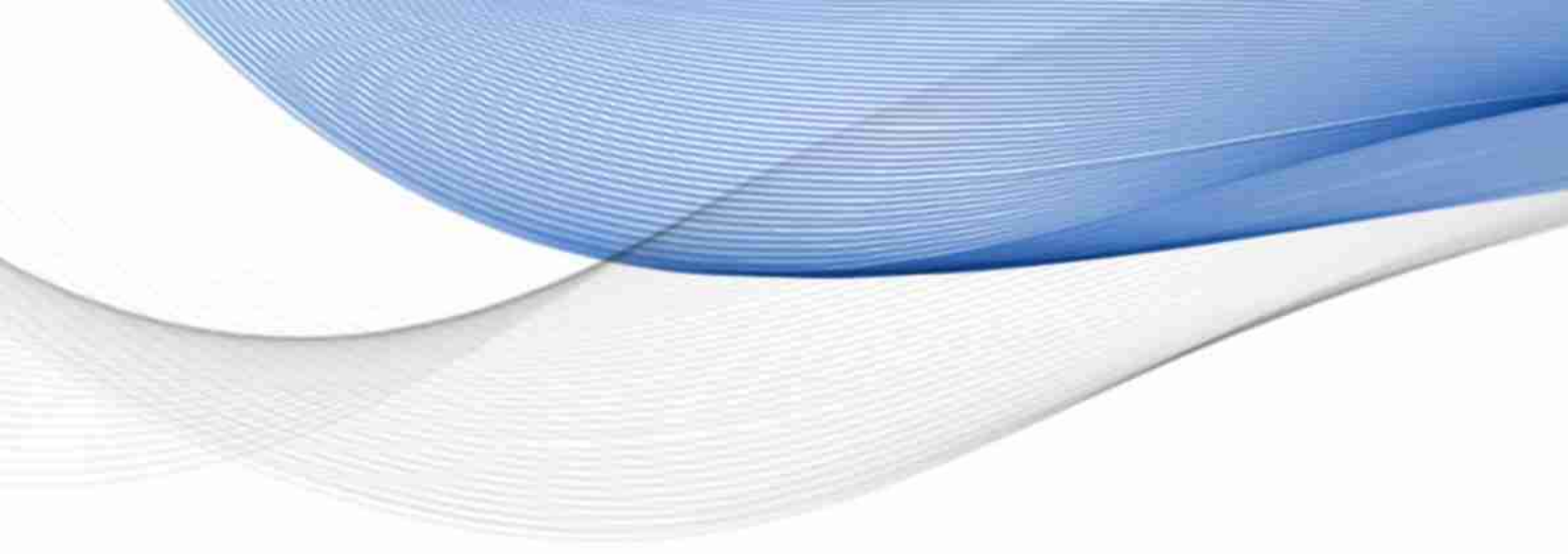




Fruquintinib (Fruzaqla[®]) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Takeda Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	9
2.3 Horyzont czasowy	9
2.4 Populacja	10
2.5 Model.....	10
2.6 Komparator.....	12
2.7 Parametry kliniczne.....	12
2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia	13
2.7.1.1 Przeżycie całkowite	14
2.7.1.2 Przeżycie wolne od progresji.....	17
2.7.1.3 Czas leczenia	20
2.7.2 Leczenie po progresji	22
2.7.3 Zdarzenia niepożądane	23
2.8 Koszty	23
2.8.1 Koszty frukwintynibu	23
2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	24
2.8.3 Koszty BSC	25
2.8.3.1 Koszty monitorowania leczenia	26
2.8.3.2 Koszty badań obrazowych	27
2.8.3.3 Koszty leczenia.....	30
2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	37
2.8.5 Koszty opieki terminalnej	38
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	39
2.10 Zestawienie parametrów modelu	42
2.11 Analiza progowa	43
2.12 Analiza wrażliwości	43
2.12.1 Wariant 1.....	43
2.12.2 Wariant 2	43
2.12.3 Wariant 3	44
2.12.4 Wariant 4	44
2.12.5 Wariant 5	45
2.12.6 Wariant 6	46

2.13	Analiza probabilistyczna	47
2.14	Dyskontowanie.....	47
2.15	Walidacja	47
2.15.1	Walidacja zewnętrzna.....	47
2.15.2	Walidacja konwergencji	47
2.15.3	Walidacja wewnętrzna	48
3	Wyniki	49
3.1	Scenariusz podstawowy	49
3.2	Analiza wrażliwości	52
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	52
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
4	Ograniczenia	59
5	Dyskusja.....	60
6	Wnioski.....	63
7	Aneks	64
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	64
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	69
7.3	Tablice trwania życia	73
7.4	Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ	75
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	78
	Spis rycin	81
	Spis tabel	82
	Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Rodzaj populacji w badaniu klinicznym, w której pacjenci są wyjściowo przydzieleni do określonych grup (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji frukwintynibu (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła pro-gresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię frukwintynibem porównano z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową frukwintynibu (Fruzaqla®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania BSC.

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów, wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji (średnia masa ciała, średnia powierzchnia ciała, średni wiek, proporcja mężczyzn) uzyskano z badania FRESCO-2 tj. randomizowanego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo frukwintynibu z placebo. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC). Badanie FRESCO-2 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych OS i PFS, na podstawie których szacowano odsetki pacjentów w stanie zdrowia wolnym od progresji, po progresji i po zgonie w każdym cyklu modelu. Ekstrapolację krzywych PFS i OS przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Czas leczenia modelowano w oparciu o krzywe TTD z badania. Na podstawie wyników badania FRESCO-2 oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2022 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy.

Wykonano przegląd użyteczności. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia tj. dotyczących pacjentów w zaawansowanym stadium raka jelita grubego po zastosowaniu terapii standardowej i u których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników oceny jakości życia z badania FRESCO-2. Wyniki EQ-5D-5L przeliczono na skorygowany względem wieku i płci wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez Decision Support Unit (DSU) (Hernandez-Alava 2017), przy użyciu zbioru danych „Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EEPRU)” (Alava 2020).

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie bez RSS terapia frukwentynibem (Fruzaqla®) wiąże się dodatkowymi wydatkami (ok. 80,5 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,139 QALY, 0,193 LYG). Wartość ICER wyniosła 415 810 zł/LYG. Wartość ICUR wyniosła 578 778 zł/QALY.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Zastosowanie frukwentynibu (Fruzaqla®) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności. Pomimo dostępnych opcji leczenia przerzutowego raka jelita grubego, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na dodatkową opcję terapeutyczną, w momencie gdy pozostałe linie terapii zawodzą. Wnioskowana terapia frukwentynibem byłaby stosowana w monoterapii u pacjentów, którzy wykazali progresję lub nietolerancję na leczenia oparte na triflurydynie z typiracylem. Frukwentynib wśród analizowanej populacji chorych istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia, bez obniżania jakości życia.

Słowa kluczowe

Frukwentynib, Fruzaqla®, rak jelita grubego, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji frukwentynibu (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Fruzaqla® (frukwentynib), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja tego leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące frukwentynibu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz wnioskowane warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia, w którym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, w tym podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Podstawą parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy FRESCO-2, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania frukwentynibu z placebo. W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC).

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.
Interwencja	Frukwentynibu (Fruzaqla®) + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)

Wyniki	• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz lata życia (LY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)
---------------	---

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo frukwentynibu (Fruzaqla®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anti-VEGF i anti-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja tego leczenia zostały ocenione w randomizowanym, międzynarodowym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy FRESCO-2. W badaniu porównywano skuteczność frukwentynibu (N=461) z placebo/brakiem leczenia (n=230). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC). Mediana czasu obserwacji w grupie frukwentynibu i grupie kontrolnej wyniosła odpowiednio 11,3 mies. i 11,2 mies. Wyniki badania FRESCO-2 wykazały, że leczenie przerzutowego raka jelita grubego frukwentynibem skojarzonego z najlepszą opieką wspomagającą, w porównaniu do samego BSC wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% (HR=0,66; 95%CI: 0,55; 0,80; $p<0,001$). W momencie odcięcia danych mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,4 mies. (95%CI: 6,7; 8,2) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 4,8 mies. (95%CI: 4,0; 5,8) w grupie placebo. W badaniu wykazano również, że leczenie frukwentynibem spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby o 68% w porównaniu z placebo/brakiem leczenia (HR=0,32; 95%CI: 0,27; 0,39; $p<0,001$). Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 3,7 mies. (95%CI: 3,5; 3,8) w grupie otrzymującej frukwentynib w porównaniu do 1,8 mies. (95%CI: 1,8; 1,9) w grupie placebo.

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Uznano, że 10-letni horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby odzwierciedlić czas życia pacjentów w tej intensywnie leczonej populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego. Względny wskaźnik 5-letniego przeżycia dla osób z chorobą odległą/przerzutową wynosił od 13 do 15% i <10% po 10 latach. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczeni dostępnymi terapiami standardowymi, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, środkami anty-VEGF i anty-EGFR, i u których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania FRESCO-2. W ramach charakterystyki populacji określono średnią masę ciała, wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), średni wiek oraz proporcję mężczyzn. Cechy populacji miały wpływ na koszty nabycia leku w przypadku leczenia dawkami, które zależne były od masy ciała lub BSA pacjenta. Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie FRESCO-2, N=691).

Parametr	Wartość w modelu, średnia (SD)	Referencja
Średnia masa ciała (kg)	73,78 (16,85)	Badanie FRESCO-2: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	1,83 (0,23)	Badanie FRESCO-2: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średni wiek (lata)	62,15 (10,41)	Badanie FRESCO-2: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Udział mężczyzn (%)	53%	Badanie FRESCO-2: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

2.5 Model

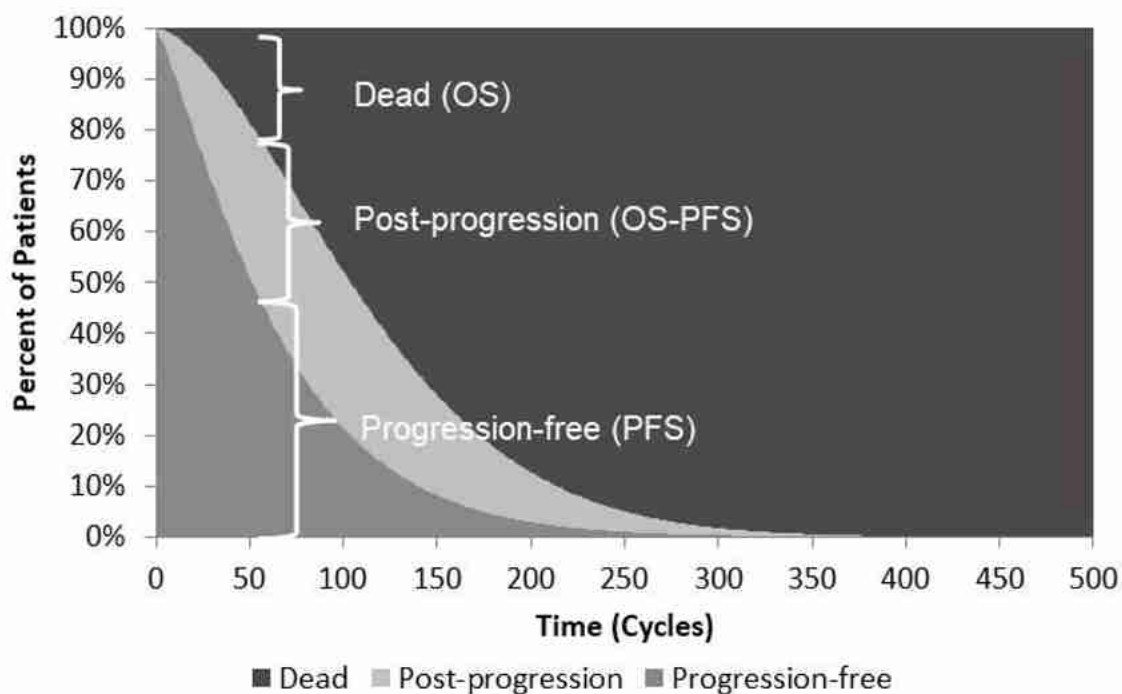
W analizie ekonomicznej wykorzystano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) bazujący na krzywych OS i PFS dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stan wolny od progresji, stan po progresji i zgon). Modele oparte na progresji są powszechnie stosowane w analizach ekonomicznych dla onkologii, ponieważ dokładnie odzwierciedlają progresywny charakter choroby ze stanami wolnymi od progresji i po progresji. Model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) stosowany jest w celu modelowania trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia.

Podejście PSM nie wyznacza bezpośrednio prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia, ale dzieli całkowitą liczbę pacjentów w modelu na grupy. Podejście to zakłada, że w dowolnym punkcie czasowym odsetek pacjentów znajdujących się pod krzywą PFS znajduje się w stanie zdrowia wolnym od progresji, odsetek pacjentów znajdujących się powyżej krzywej OS znajduje się w stanie zakończonym zgonem, a pozostali pacjenci (tj. odsetek pacjentów znajdujących się pomiędzy krzywymi PFS i OS) znajdują się w stanie zdrowia po progresji. Parametr czas do przerwania leczenia (ang. *time-to-treatment discontinuation*)

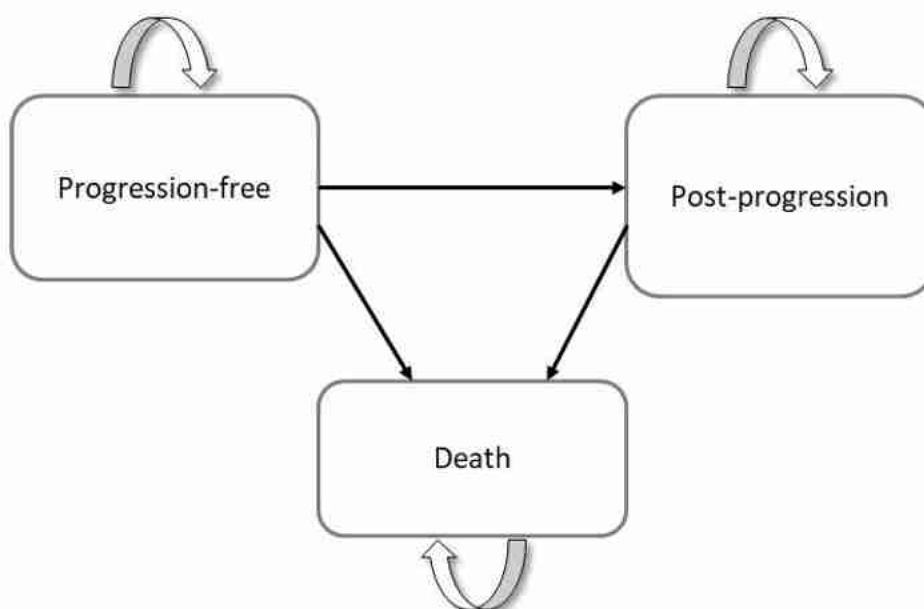
wyznacza liczbę pacjentów pozostających na leczeniu początkowym w modelu. Schematycznie określone prawdopodobieństwa przejść w modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Ilustracja struktury modelu.



Na Ryc. 2 przedstawiono możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów, którzy wchodzą do modelu bez progresji i rozpoczynają leczenie.

Ryc. 2. Możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów kwalifikujących się do modelu.



Długoterminowe szacowanie OS jest ograniczone śmiertelnością w populacji ogólnej, określoną według tablic trwania życia. Skumulowany odsetek pacjentów, którzy umierają

w modelu, nie może spaść poniżej poziomu śmiertelności w populacji ogólnej. Krzywe PFS i OS są modelowane niezależnie (tj. przy użyciu różnych funkcji parametrycznych). W przypadku gdy krzywa PFS leży powyżej krzywej OS, krzywa PFS jest ustawiana na równi z krzywą OS, tak aby zachować wiarygodność. Koszty i QALY są naliczane zgodnie z odsetkiem pacjentów w stanie zdrowia wolnym od progresji i po progresji.

W modelu przyjęto tygodniową długość cyklu tak, aby uwzględnić możliwość wystąpienia progresji i zgonów w krótkim czasie. Zaimplementowano również korektę połowy cyklu, która jest wprowadzana przy użyciu metody tablicy życia, w której czas w każdym cyklu jest szacowany poprzez oszacowanie średniej liczby osób na początku i na końcu cyklu.

2.6 Komparator

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC).

Wybór odpowiedniego komparatora rozpoczęto od analizy programu lekowego B.4 a następnie opracowania wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii klinicznej oraz wytycznych międzynarodowych (APD 2024). Biorąc pod uwagę dostępność leków w programie lekowym B.4. w zależności od linii leczenia, jedynie triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem są refundowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Jednak istotne jest to, że program lekowy nie dopuszcza możliwości leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał immunoterapię z powodu raka jelita grubego. Podobnie, do terapii triflurydyną w skojarzeniu z typiracylem nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydyną/typiracylem z powodu raka jelita grubego. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia tryflurydyną i typiracylem oraz regorafenibem, aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej, a według wytycznych klinicznych brak jest zatwierdzonych metod leczenia, które odnosiłyby się do leczenia po zastosowaniu regorafenibu i/lub triflurydyny/typiracylu ± bewacyzumab.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).



2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym określone zostały wyniki przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), czasu do przerwania leczenia (ang. *time-to-treatment discontinuation*, TTD) oraz prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.

Śmiertelność ze względu na wiek liczono w oparciu o prawdopodobieństwo zgonu z opublikowanych przez GUS tablic trwania życia (GUS 2022; aneks 7.3) w stosunku do wejściowego wieku analizowanej kohorty pacjentów.

2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia

Odsetki pacjentów w stanie zdrowia wolnym od progresji, po progresji i po zgonie w każdym cyklu modelu są zdefiniowane przez krzywe OS i PFS. Model uwzględnia również odsetek pacjentów włączonych i wyłączonych z leczenia w oparciu o czas leczenia.

Standardową parametryczną analizę przeżycia przeprowadzono poprzez dopasowanie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, Gompertza, log-logistycznego, log-normalnego, gamma i uogólnionego gamma do danych na poziomie pacjenta z grupy frukwentynibu i BSC z badania FRESCO-2. Najbardziej optymalny model parametryczny został wybrany w oparciu o statystyki dopasowania (AIC, BIC), wizualne porównanie z krzywymi KM oraz rozważania kliniczne dotyczące długoterminowych ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu. Standardowe parametryczne analizy przeżycia były zgodne z podejściem przedstawionym w dokumencie NICE (NICE 2013).

W celu ustalenia czy dla rozkładów statystycznych obu grup leczonych w badaniu należy stosować modele indywidualne (ang. *individual models*) czy modele łączone (ang. *joint models*), przeprowadzono ocenę proporcjonalnego hazardu oraz założeń przyspieszonego czasu niepowodzenia leczenia (ang. *accelerated failure time assumptions*). Ocenę proporcjonalnego hazardu przeprowadzono w sposób wizualny na podstawie wykresów ITT i reszty Schoenfelda. Na wykresach reszty Schoenfelda założenie proporcjonalności hazardu jest spełnione jeśli linie na wykresie są poziome. Ocenę założenia przyspieszonego czasu niepowodzenia przeprowadzono wizualnie na podstawie wykresów kwanty-kwantyl, których wzór liniowy wskazuje, że założenie jest spełnione.

Następnie, siedem rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniony gamma) zostało dopasowanych do danych na poziomie pacjenta dla każdego punktu końcowego (OS, PFS, TTD). Dopasowanie każdego rozkładu parametrycznego do obserwowanych danych oceniano za pomocą statystyk AIC (ang. *Akaike information criteria*) i BIC (ang. *Bayesian information criterion*), przy czym im niższe AIC i BIC, tym lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych. Do przeprowadzenia analiz KM i parametrycznych analiz przeżycia autorzy modelu wykorzystali program R.

W modelu ekonomicznym korzystano z dwóch alternatywnych podejść do ekstrapolacji efektów leczenia, które można zastosować do krzywych OS i PFS:

- Opcja 1: Zastosowanie standardowej parametrycznej analizy przeżycia poprzez dopasowanie wspólnego lub indywidualnego rozkładu statystycznego do danych na poziomie pacjenta z badania FRESCO-2 (*Parametric Fit (Joint Curves)* i *Parametric Fit (Individual Curves)*). Przy zastosowaniu tego podejścia ekstrapolacja przeżycia jest zaimplementowana w modelu od początku horyzontu czasowego w oparciu o wybrany rozkład.
- Opcja 2: Wykorzystanie podejścia KM i parametrycznego do modelowania ekstrapolacji przeżycia poza okres trwania badania (*KM Curve+Parametric Fit (Individual Curves)*). W tym podejściu model wykorzystuje krzywą KM do określonego punktu czasowego (zdefiniowanego jako punkt przełączania), po którym stosuje się dopasowanie parametryczne do ekstrapolacji przeżycia. W podejściu tym dane są dopasowywane w dwóch częściach; pierwsza część jest szacowana przy użyciu danych KM, a druga część jest prognozowana przy użyciu pojedynczej krzywej parametrycznej

dopasowanej zgodnie z rozkładem określonym przez użytkownika. Krzywe KM zostały wyprowadzone z danych na poziomie poszczególnych pacjentów z badania FRESCO-2. Początkowy punkt czasowy ekstrapolacji został określony przez użytkownika w postaci liczby cykli (w tygodniach) w celu przejścia od korzystania z danych KM do korzystania z pojedynczej krzywej parametrycznej.

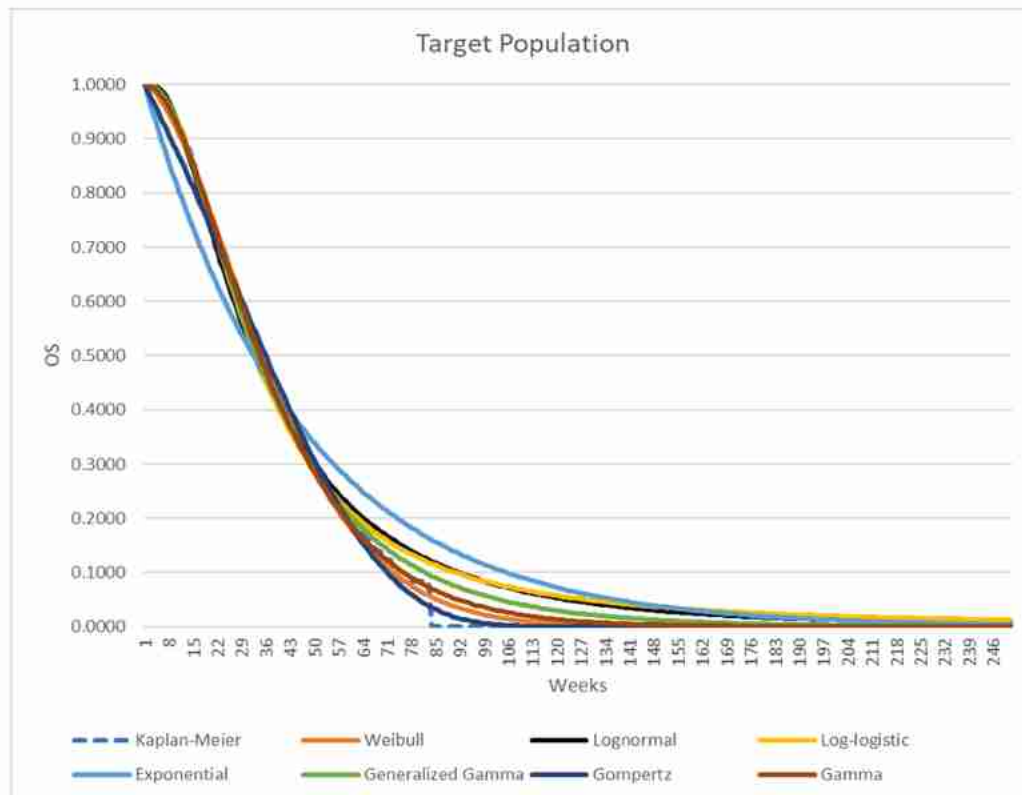
W przypadku podejścia opartego wyłącznie na KM, model umożliwia użytkownikowi wybór funkcji "KM + dopasowanie parametryczne (poszczególne krzywe)" (*KM Curve+Parametric Fit (Individual Curves)*), a następnie ustawienie punktu czasowego przełączania krzywej KM na dopasowanie parametryczne na koniec horyzontu czasowego (tj. 523 tygodnie dla 10-letniego horyzontu czasowego), a zatem wówczas wyłącznie krzywe KM będą wykorzystywane do danych dotyczących przeżycia. Innymi słowy, gdy krzywe KM osiągną zero w okresie obserwacji po badaniu, stosowane jest podejście krzywe KM + dopasowanie parametryczne, jednak bez dopasowania parametrycznego, tj. stosowana jest sama krzywa KM.

W analizie podstawowej w modelu w zakresie PFS przyjęto podejście KM do modelowania ekstrapolacji przeżycia poza okres trwania badania (*KM Curve+Parametric Fit (Individual Curves)*). W modelu należało więc wybrać opcję KM + dopasowanie parametryczne w modelu i ustawić punkt czasowy przełączania na koniec horyzontu czasowego (523 tygodnie). W przypadku OS w modelu w analizie podstawowej przyjęto indywidualny rozkład statystyczny do danych na poziomie pacjenta (*Parametric Fit (Individual Curves)*). Wybór modeli indywidualnych (ang. *individual models*) został podyktowany wynikami testu Schoenfelda oraz wykresami kwanty-kwantyl.

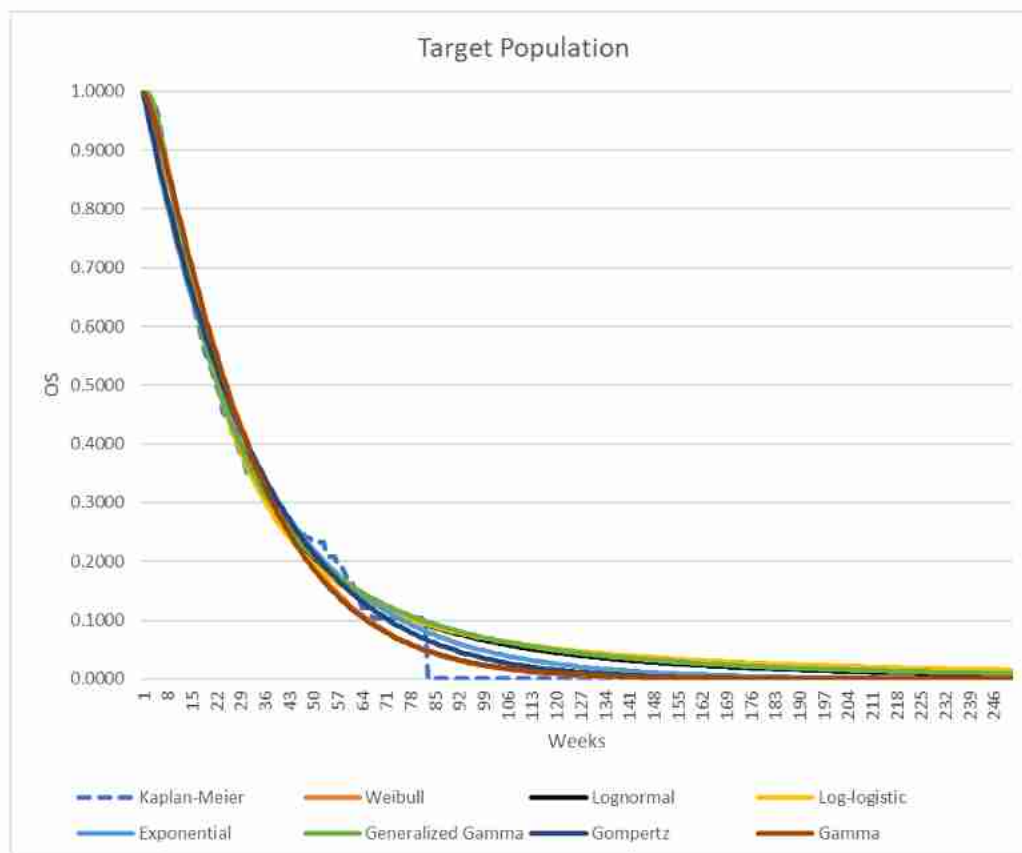
2.7.1.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy badania FRESCO-2 i zostało zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Siedem rozkładów parametrycznych przeżycia dopasowano do danych klinicznych z badania FRESCO-2. Na Ryc. 3 i Ryc. 4 przedstawiono rozkłady dopasowane do danych klinicznych, odpowiednio dla frukwinintyibu i BSC.

Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego - Fruzaqla®.



Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego - BSC.



Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 3.

W przypadku frukwininty, w oparciu zarówno o statystyki dobroci dopasowania jak i dopasowanie wizualne, niezależne modele parametryczne: uogólniony gamma, log-logistyczny, log-normalny i gamma, zapewniły dobre dopasowanie do obserwowanych danych z badania. Zgodnie z oceną najlepsze dopasowanie według statystyk AIC (najniższa wartość), jak i BIC (druga najniższa wartość) zapewnia rozkład log-logistyczny.

Dla BSC, niezależne modele parametryczne: log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma zapewniły dobre dopasowanie do obserwowanych danych z badania. Rozkład log-normalny zapewnił najlepsze dopasowanie (najniższa wartość AIC i BIC).

W Tab. 4 przedstawiono wyznaczone wartości mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych. Szacowane średnie OS dla frukwininty wyniosło 47,44 tygodni dla rozkładu log-logistycznego. Z kolei w przypadku BSC szacowane średnie OS dla BSC dla rozkładu log-normalnego wyniosło 35,81 tygodni. Wyniki dopasowania zaprezentowano na Ryc. 5.

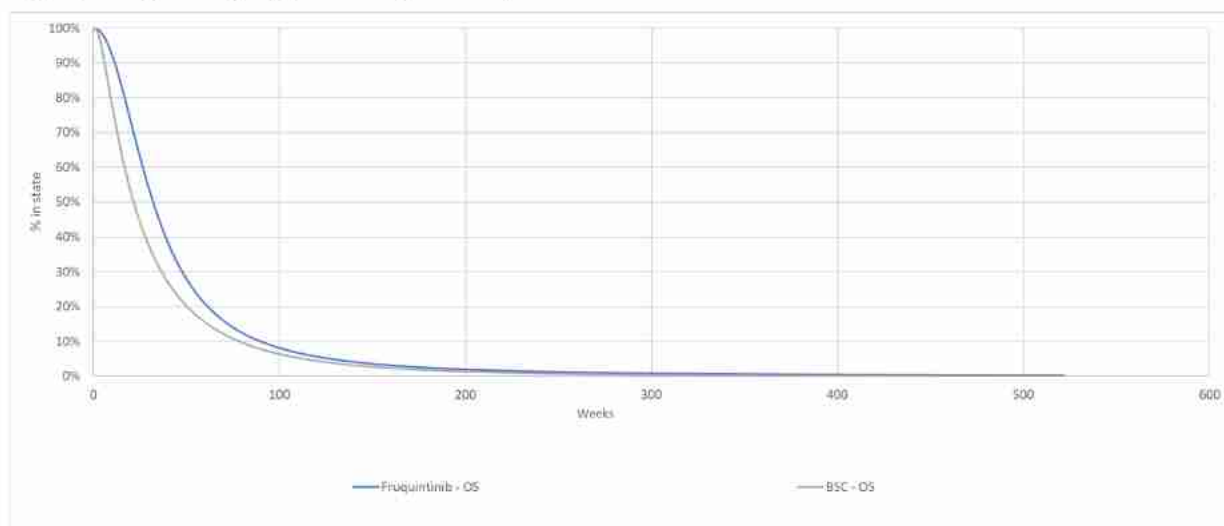
Tab. 3. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania FRESCO-2.

Model	Fruzaqla®		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3 054,1	3 058,2	1 551,7	1 555,2
Weibulla	2 970,9	2 979,1	1 545,6	1 552,5
Gompertza	3 005,8	3 014,1	1 553,3	1 560,2
<u>Log-logistyczny</u>	<u>2 962,2</u>	<u>2 970,4</u>	1 529,5	1 536,4
<u>Log-normalny</u>	2 963,1	2 971,4	<u>1 527,1</u>	<u>1 534,0</u>
Gamma	2 962,6	2 970,8	1 541,1	1 548,0
Uogólniony gamma	2 961,3	2 973,7	1 529,0	1 539,3

Tab. 4. Mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

Model	Grupa leczona	Mediana OS, tyg. (95%CI)
Wykładniczy	Fruzaqla®	45,33 (40,53; 50,81)
Wykładniczy	BSC	32,43 (27,86; 37,01)
Weibulla	Fruzaqla®	38,29 (35,54; 41,02)
Weibulla	BSC	30,53 (26,65; 34,28)
Gompertza	Fruzaqla®	37,24 (34,78; 39,95)
Gompertza	BSC	31,09 (27,17; 36,18)*
<u>Log-logistyczny</u>	<u>Fruzaqla®</u>	<u>47,44 (42,82; 53,75)</u>
Log-logistyczny	BSC	41,13 (32,81; 53,74)
Log-normalny	Fruzaqla®	44,44 (40,09; 49,54)
<u>Log-normalny</u>	<u>BSC</u>	<u>35,81 (29,92; 43,37)</u>
Gamma	Fruzaqla®	39,12 (36,29; 42)
Gamma	BSC	30,5 (26,78; 34,69)
Uogólniony gamma	Fruzaqla®	40,92 (37,25; 46,76)
Uogólniony gamma	BSC	36,83 (29,14; 60,27)

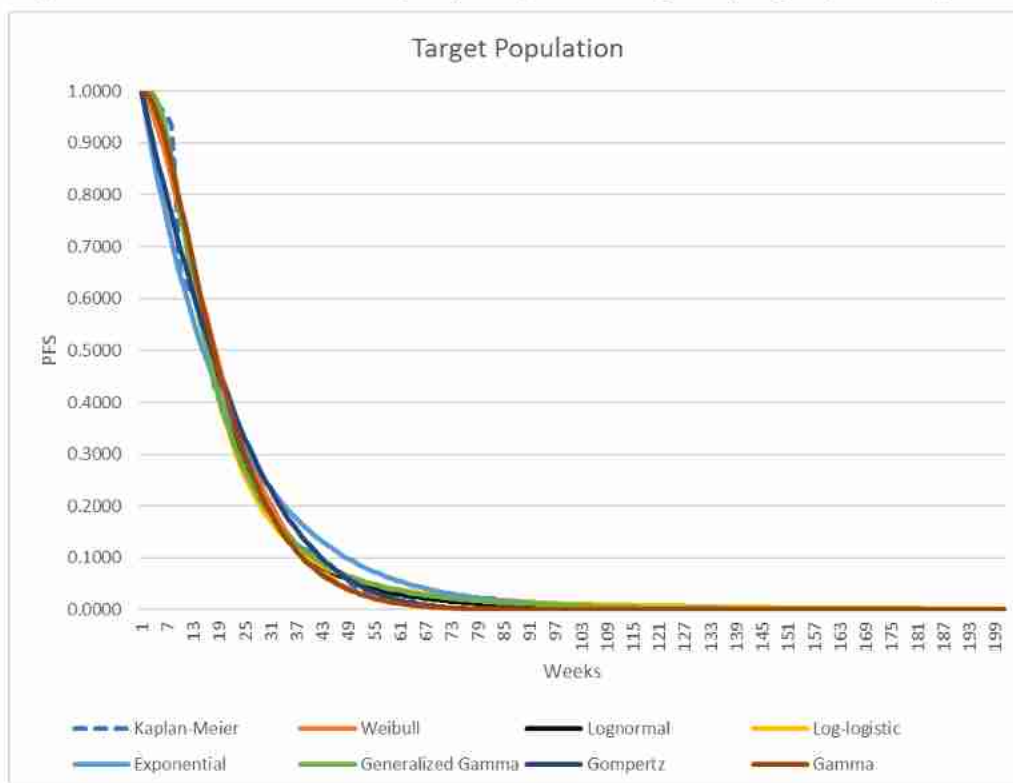
Ryc. 5. Przebieg OS wg danych klinicznych badania FRESCO-2 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla grupy leczonej Fruzaqla®.



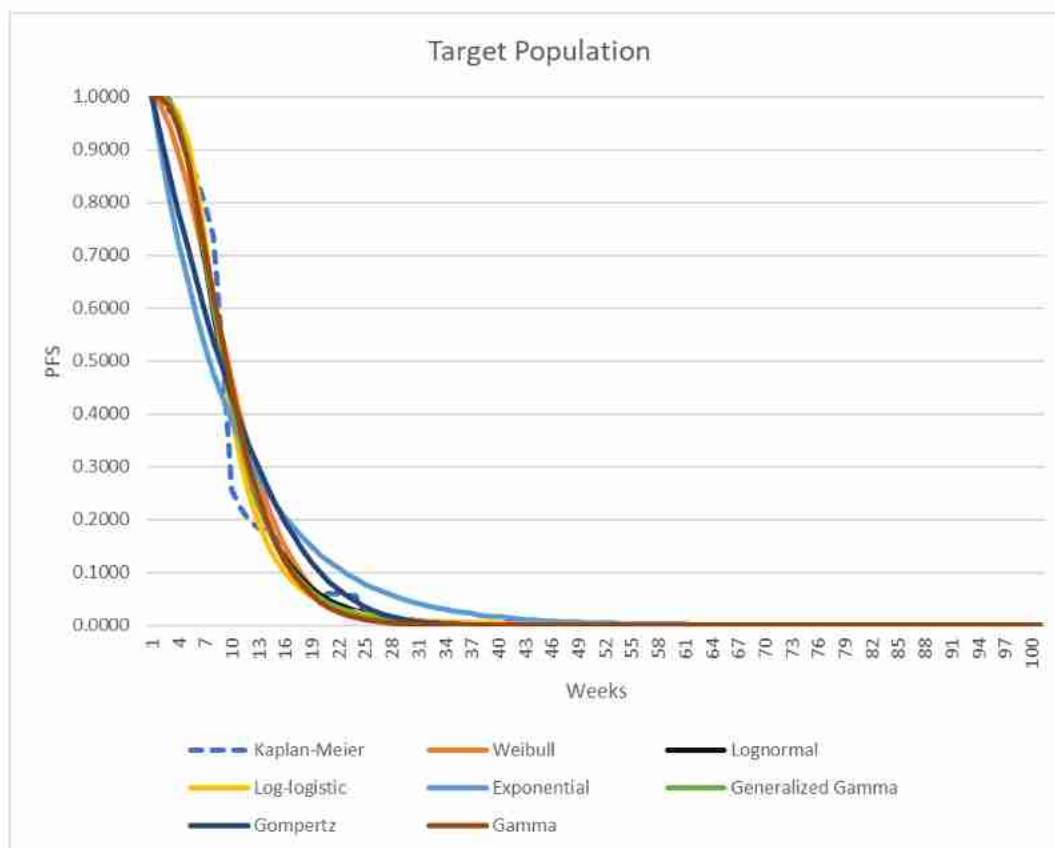
2.7.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji PFS jest drugorzędowym punktem końcowym badania FRESCO-2 i zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do pierwszego udokumentowanego wystąpienia progresji choroby ocenianej przed badaczem zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Na Ryc. 6 i Ryc. 7 przedstawiono rozkłady dopasowane do danych klinicznych, odpowiednio dla frukwentynibu i BSC.

Ryc. 6. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - Fruzaqla®.



Ryc. 7. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - BSC.



Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 5.

W oparciu zarówno o statystyki dopasowania jak i wizualną ocenę dopasowania, niezależne modele parametryczne: log-normalny i log-logistyczny zapewniły najlepsze (najniższe AIC i BIC) dopasowanie do obserwowanych danych z badania, odpowiednio dla frukwentynibu i BSC.

W Tab. 6 przedstawiono wyznaczone wartości mediany PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych. Szacowane średnie PFS dla frukwentynibu wyniosło 20,2 tygodnie dla rozkładu log-normalnego. Z kolei w przypadku BSC szacowane średnie PFS dla BSC dla rozkładu log-logistycznego wyniosło 9,2 tygodni. Wyniki dopasowania zaprezentowano na Ryc. 8.

Warto zauważyć, że żaden z dopasowanych modeli nie zapewnia dobrego dopasowania do krzywej KM PFS dla pierwszych 16 tygodni w obu ramionach leczenia. W związku z tym, biorąc pod uwagę dojrzałość danych, w analizie podstawowej przyjęto obserwowane szacunki prawdopodobieństwa KM z badania klinicznego. Krzywa KM charakteryzuje się ostrym spadkiem, który nie jest dobrze odwzorowywany przez rozkłady parametryczne. W związku z tym zastosowanie obserwowanych prawdopodobieństw przeżycia zapewnia najdokładniejsze odwzorowanie krzywej do określonego czasu.

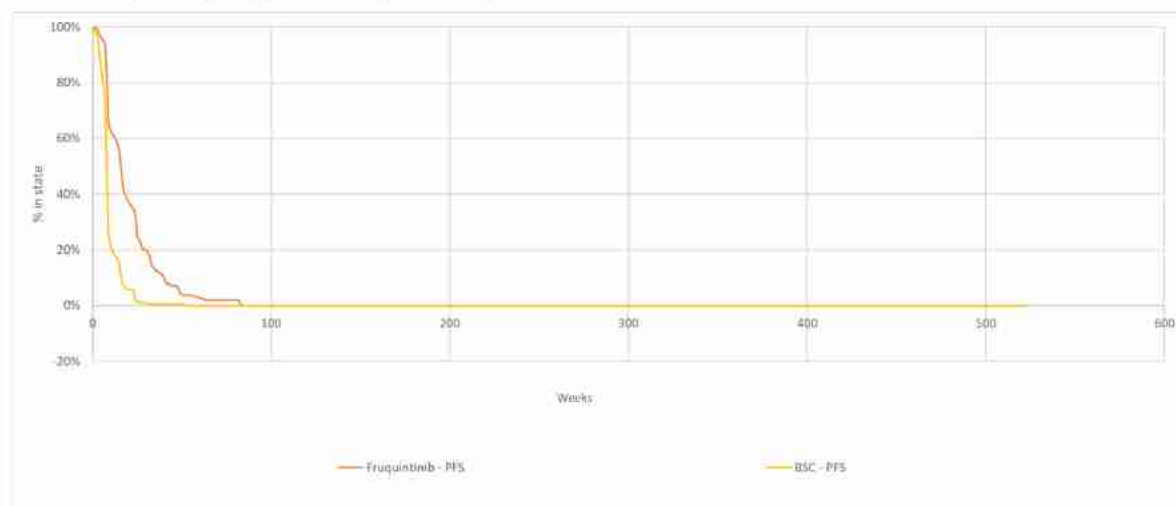
Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania FRESCO-2.

Model	Fruzaqla®		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3 162,1	3 166,2	1 384,8	1 388,3
Weibulla	3 074,9	3 083,2	1 283,3	1 290,2
Gompertza	3 137,4	3 145,7	1 354,7	1 361,6
Log-logistyczny	3 024,9	3 033,1	1 224,1	1 231,0
Log-normalny	3 011,7	3 020,0	1 246,5	1 253,4
Gamma	3 046,1	3 054,3	1 252,2	1 259,1
Uogólniony gamma	3 012,0	3 024,4	1 246,1	1 256,4

Tab. 6. Mediany dla PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.

Model	Grupa leczona	Mediana OS, tyg. (95%CI)
Wykładniczy	Fruzaqla®	20,71 (18,81; 22,83)
Wykładniczy	BSC	9,45 (8,27; 10,76)
Weibulla	Fruzaqla®	19,87 (18,48; 21,15)
Weibulla	BSC	9,28 (8,56; 9,98)
Gompertza	Fruzaqla®	19,77 (18,45; 21,37)
Gompertza	BSC	9,12 (8,25; 10,03)
Log-logistyczny	Fruzaqla®	21,09 (19,37; 23,24)
Log-logistyczny	BSC	9,18 (8,59; 9,85)
Log-normalny	Fruzaqla®	20,18 (18,58; 21,85)
Log-normalny	BSC	9,29 (8,62; 10,08)
Gamma	Fruzaqla®	19,73 (18,43; 21,12)
Gamma	BSC	9,22 (8,62; 9,89)
Uogólniony gamma	Fruzaqla®	20,61 (19,04; 23,19)
Uogólniony gamma	BSC	9,22 (8,56; 9,93)

Ryc. 8. Przebieg PFS wg danych klinicznych badania FRESCO-2 + wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej Fruzaqla®.



2.7.1.3 Czas leczenia

Czas leczenia ma bezpośredni wpływ na koszty związane z leczeniem tj. koszt leku i podania leku. Zaprzeszczenie leczenia wpływa wyłącznie na wyniki kosztowe, bez wpływu na wyniki skuteczności, które wyznaczane są przez krzywe PFS i OS.

Czas leczenia dla frukintynibu modelowano w oparciu o krzywe TTD (ang. *TTD Curve*) z badania FRESCO-2 (Ryc. 9). Zastosowanie krzywej TTD (ang. *time to treatment discontinuation*) pozwala na uwzględnienie obserwowanych przypadków przerwania leczenia, które mogłyby być spowodowane zdarzeniami niepożądanymi, decyzją pacjenta lub lekarza, progresją choroby lub po progresji choroby u pacjentów, którzy nadal odnosili korzyści z leczenia początkowego. Wybierając użycie krzywej TTD można wybrać metodę ekstrapolacji, w tym KM + dopasowanie parametryczne (indywidualne krzywe) (ang. *KM Curve+Parametric Fit (Individual Curves)*), dopasowanie parametryczne (indywidualne krzywe) (ang. *Parametric Fit (Individual Curves)*) lub dopasowanie parametryczne (wspólne krzywe) (ang. *Parametric Fit (Joint Curves)*). Wybór krzywych indywidualnych (ang. *individual curves*) został podyktowany wynikami testu Schoenfelda oraz wykresami kwanty-kwantyl.

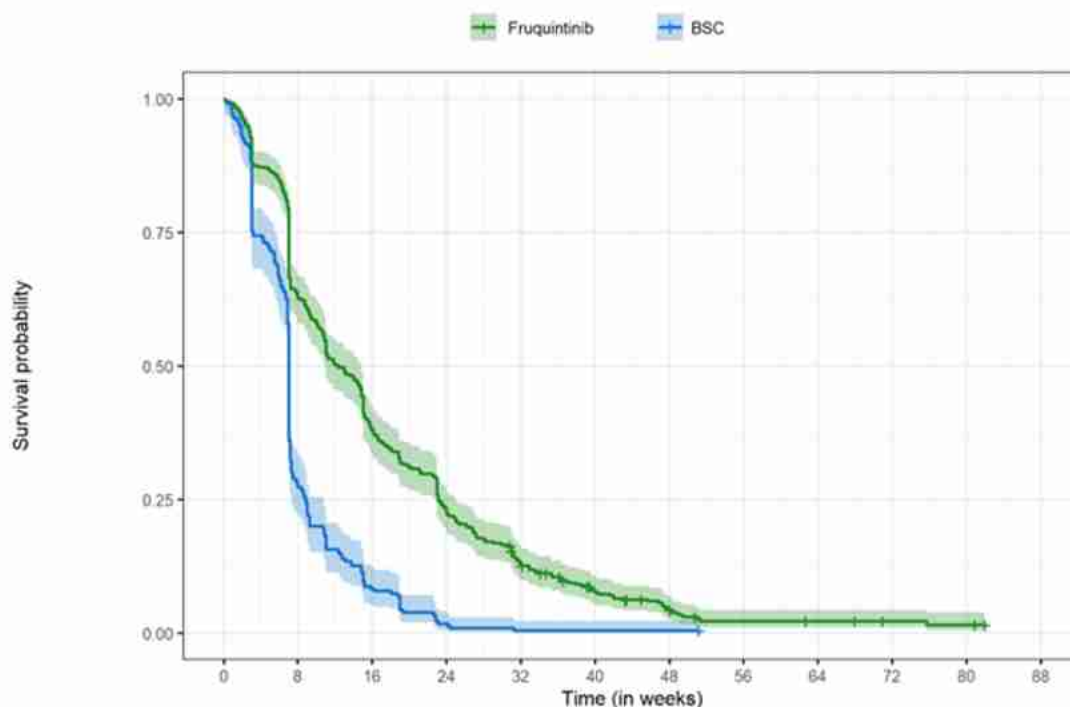
Poza modelowaniem czasu leczenia w oparciu o krzywe TTD istnieją również dwa inne podejścia do wyboru tj. w oparciu o leczenie do progresji (ang. *Treat-to-progression*) oraz o średni czas trwania leczenia (ang. *Mean Treatment Duration*). Podejście do modelowania czasu leczenia w oparciu o leczenie do progresji należałoby wybrać wówczas gdy celem byłaby ocena leczenia pacjentów do momentu wystąpienia progresji choroby. W podejściu tym czas leczenia jest określony na podstawie krzywej PFS zastosowanej do każdego leczenia. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn nieklinicznych nie jest brane pod uwagę w tym podejściu i może zawyżać czas trwania leczenia, a tym samym koszty leczenia. W związku z powyższym w modelu nie uwzględniono modelowania czasu leczenia w oparciu o leczenie do progresji. Z kolei uwzględnienie średniego czasu trwania leczenia (ang. *Mean Treatment Duration*) w modelu pozwala przyjąć czas leczenia na podstawie obserwowanego średniego czasu trwania leczenia w badaniu klinicznym. Średni czas trwania leczenia frukintynibem i BSC w badaniu FRESCO-2 wynosił odpowiednio 4,0 i 2,0 miesiące.

W analizie podstawowej dla frukwentynibu przyjęto krzywą TTD KM, ponieważ jedynym komparatorem było BSC - komparator z badania klinicznego. Średni czas trwania leczenia (ang. *Mean Treatment Duration*) został bezpośrednio uwzględniony w modelu w ramieniu BSC, zgodnie ze średnim czasem leczenia w ramieniu BSC z badania klinicznego FRESCO-2 na poziomie 2 miesięcy (60,875 dni).

W modelu ograniczono czas leczenia do PFS. Ograniczenie czasu leczenia do PFS w modelu zapewniło, że żaden pacjent nie będzie leczony po progresji. Nie wybrano ograniczenia czasu leczenia do OS, ponieważ odzwierciedliłoby to fakt, że niektórzy pacjenci mogą kontynuować leczenie po progresji, jeśli nadal będą odnosić korzyści kliniczne, co nie jest zgodne z założeniami analizy.

Obserwowana w badaniu FRESCO-2 krzywa KM czasu trwania leczenia frukwentynibem została przedstawiona na Ryc. 9. Na podstawie zarówno statystyki dobroci dopasowania, jak i dopasowania wizualnego, uogólniony model gamma zapewnił najlepsze dopasowanie (najniższe AIC i BIC; por. Tab. 7) dla frukwentynibu. W Tab. 8 Tab. 6 przedstawiono wyznaczone wartości średnie TTD w poszczególnych rozkładach parametrycznych. Na Ryc. 10 przedstawiono rozkłady dopasowane do danych klinicznych dla frukwentynibu.

Ryc. 9. Krzywa KM dla TTD - FRESCO-2.



Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTD z badania FRESCO-2.

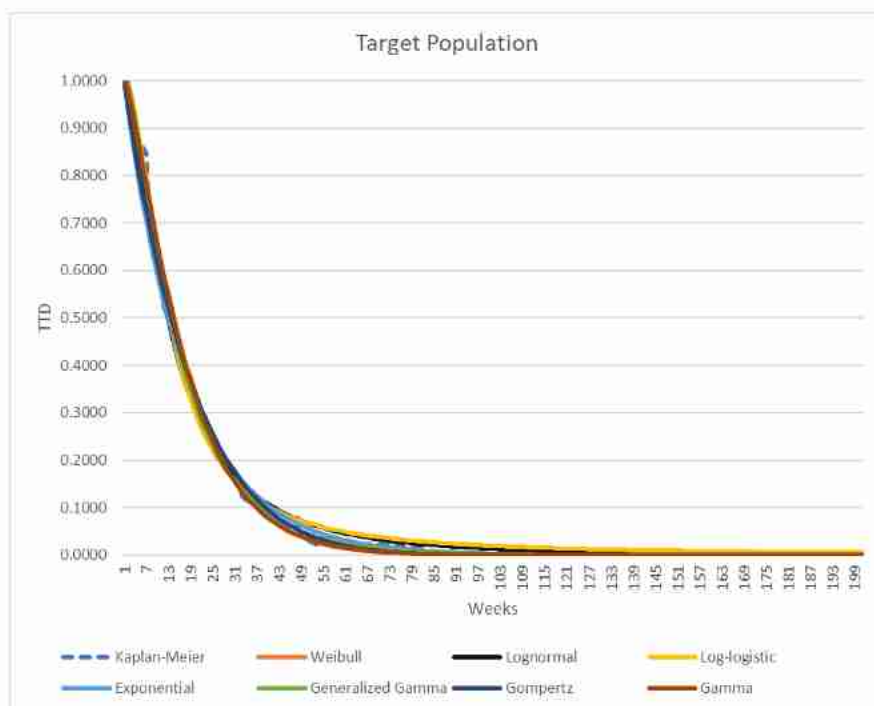
Model	Fruzaqla®	
	AIC	BIC
Wykładniczy	3 361,7	3 365,8
Weibulla	3 336,9	3 345,2
Gompertza	3 359,1	3 367,3

Model	Fruzaqla®	
	AIC	BIC
Log-logistyczny	3 326,5	3 334,8
Log-normalny	3 342,5	3 350,7
Gamma	3 327,9	3 336,2
<u>Uogólniony gamma</u>	<u>3 322,4</u>	<u>3 334,8</u>

Tab. 8. Wartości średnie TTD w poszczególnych rozkładach parametrycznych dla Fruzaqla®.

Model	Średnia TTD tyg. (95%CI)
Wykładniczy	17,34 (15,8; 19,1)
Weibulla	17,16 (15,92; 18,4)
Gompertza	17,1 (15,77; 18,55)
Log-logistyczny	20,77 (18,54; 23,77)
Log-normalny	18,85 (16,96; 21,14)
Gamma	17,13 (15,83; 18,47)
<u>Uogólniony gamma</u>	<u>17,32 (16,06; 19)</u>

Ryc. 10. Dopasowanie rozkładów do danych TTD - Fruzaqla®.



2.7.2 Leczenie po progresji

W modelu założono, że po wystąpieniu progresji choroby pacjenci przerywają leczenie i poddawani są opiece, obejmującej badania obrazowe i monitorowaniu w ramach porad specjalistycznych (po progresji nie są naliczane koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii ani koszty chemioterapii).

2.7.3 Zdarzenia niepożądane

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w przypadku co najmniej jednej z terapii początkowych (tj. komparatorów), w dowolnej grupie leczenia, zgodnie z wynikami badań FRESCO-1 i FRESCO-2 dla frukwintynibu, CORRECT dla regorafenibu, RECOURSE dla trifylurydyny/tipiracylu (w modelu istnieje możliwość wyboru badania dla frukwintynibu, a także możliwość wyboru komparatora czy komparatorów) (FRESCO-1, FRESCO-2, CORRECT, RECOURSE). Częstości zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia w grupie leczonych frukwintynibem i BSC w badaniu klinicznym FRESCO-2 zestawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym na podstawie badania FRESCO-2.

Zdarzenie niepożądane	Frukwintynib	BSC
Anemia	-	-
Astenia	7,7%	3,9%
Biegunka	3,5%	0,0%
Zmęczenie	3,9%	0,9%
Zespół ręka-stopa	6,4%	0,0%
Nadciśnienie	13,6%	0,9%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	3,1%	0,4%
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	-	-
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	2,2%	1,3%
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	-	-
Leukopenia	-	-
Neutropenia	-	-
Wysypka	-	-
Trombocytopenia	-	-

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty frukwintynibu

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie frukwintynibu (Fruzaqla®) w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.4: „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” i w ramach nowej grupy limitowej. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2024).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu:

- 1 butelka 21 kaps., 5 mg,

- 1 butelka 21 kaps., 1 mg.

[illegible]

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

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Fruzaqla® to 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni (ChPL Fruzaqla®).

Leczenie frukwintynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Po wystąpieniu progresji choroby zakłada się, że pacjenci w modelu przerywają leczenie i poddawani są opiece w ramieniu BSC (bez stosowania leczenia). W modelu zaimplementowano średnią intensywność dawki frukwintynibu wynoszącą 85,0%, zgodnie z badaniem FRESCO-2.

2.8.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL (BIA 2024).

Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 11. W Tab. 12 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL. Koszt roczny za diagnostykę w PL zestawiono w Tab. 13.

Tab. 11. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem 49/2024/DGL (Załącznik 1).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	178,25

Przy założeniu 1 punkt = 1,65 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla poszczególnych poradni ambulatoryjnych w zakresie chirurgii onkologicznej - diagnostyki onkologicznej; por. Tab. 64, aneks 7.3

Tab. 13. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w PL (Zarządzenie 49/2024/DGL (Załącznik 2)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt [zł]
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50	5 899,02

Przy założeniu 1 punkt = 1,65 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla poszczególnych poradni ambulatoryjnych w zakresie chirurgii onkologicznej - diagnostyki onkologicznej; por. Tab. 64, aneks 7.3

2.8.3 Koszty BSC

W celu oszacowania kosztu najlepszej terapii wspomagającej (BSC) brano pod uwagę następujące kategorie kosztów:

- koszty monitorowania leczenia:
 - koszty porad specjalistycznych,
 - koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii,
- koszty badań obrazowych
 - koszty tomografii komputerowych,
 - koszty RTG klatki piersiowej,
 - koszty scyntygrafii kości,
- koszty leczenia w ramach BSC (w tym paliatywna chemioterapia).

W modelu założono, że po wystąpieniu progresji choroby pacjenci przerywają leczenie i poddawani są opiece, obejmującej badania obrazowe i monitorowaniu w ramach porad specjalistycznych (po progresji nie są naliczane koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii ani koszty leczenia).

2.8.3.1 Koszty monitorowania leczenia

W ramach oszacowania kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty porad specjalistycznych (Tab. 14Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.) oraz koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii (Tab. 15Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.).

Podsumowanie oszacowania kosztów zestawiono w Tab. 16 i Tab. 17.

Tab. 14. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Zał. 5a)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	129,00

Przy założeniu 1 punkt =1,72 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej - monitorowania w nowotworze jelita grubego; por. Tab. 67, aneks 7.3

Tab. 15. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 10/2024/DGL (Zał. 1j)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	443,46

Przy założeniu 1 punkt =1,64 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie programu lekowego - leczenie chorych na raka jelita grubego; por. Tab. 65, aneks 7.3

Tab. 17.

2.8.3.2 Koszty badań obrazowych

W ramach oszacowania kosztów badań obrazowych brano pod uwagę koszty wykonania tomografii komputerowej, RTG klatki piersiowej, scyntygrafii kości,

Koszty tomografii komputerowej

W ocenie kosztów tomografii komputerowej uwzględniono średnie koszty wyceny: tomografii komputerowej głowy, tomografii komputerowej innej okolicy anatomicznej oraz tomografii komputerowej dwóch lub więcej okolic anatomicznych (Tab. 18).

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

Tab. 18. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 1b)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171	239,74
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277	388,35
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351	492,10
5.03.00.0000098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	365	511,73
Średni koszt [zł]			407,98
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	192	269,18
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	320	448,64
5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415	581,83
Średni koszt [zł]			433,22
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	233	326,67

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

Podsumowanie kosztu RTG klatki piersiowej zamieszczono w [REDACTED].

Koszty wykonania scyntygrafii kości oszacowano w oparciu o wycenę badania scyntygrafii (Tab. 21) [REDACTED] Podsumowanie kosztu scyntygrafii kości zamieszczono w [REDACTED].

Tab. 21. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Zał. 1b)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	649,51

Przy założeniu 1 punkt = 1,67 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie świadczenia w onkologii; por. Tab. 66, aneks 7.3

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

[REDACTED]

Category	Sub-category	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6
Category A	Sub-category A	Item A1	Item A2	Item A3	Item A4	Item A5	Item A6
	Sub-category B	Item B1	Item B2	Item B3	Item B4	Item B5	Item B6
	Sub-category C	Item C1	Item C2	Item C3	Item C4	Item C5	Item C6

30

chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucznej [REDAKTOWANE] Koszty paliatywnej chemioterapii oraz pozostałe kategorie kosztów leczenia oszacowano poniżej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tab. 28. Koszt radioterapii paliatywnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812,00	4 077,40
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551,00	5 148,95
Średni koszt [zł]			4 613,18

Przy założeniu 1 punkt = 1,45 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie teleradioterapii - pakiet onkologiczny; por. Tab. 70, aneks 7.3)

Tab. 29. Koszt radioterapii stereotaktycznej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571,00	21 127,95

Przy założeniu 1 punkt = 1,45 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie teleradioterapii - pakiet onkologiczny; por. Tab. 70, aneks 7.3)

Tab. 30. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucznej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 5a)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.31.00.0000102	Nakłucie opłucznej - punkcja odbarczająca	115,00	192,51
5.31.00.0000102	Nakłucie otrzewnej - punkcja odbarczająca	115,00	192,51
Średni koszt [zł]			192,51

Przy założeniu 1 punkt = 1,67 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla leczenia szpitalnego w zakresie świadczenia w onkologii; por. Tab. 66, aneks 7.3

Paliatywna chemioterapia

Koszty poszczególnych leków lub schematów leczenia wyznaczono na podstawie średniego kosztu za mg poszczególnych chemioterapeutyków uzyskanego z danych NFZ o średnim koszcie substancji czynnych z chemioterapii i programów lekowych. Brano pod uwagę średni koszt z ostatniego roku, tj. średnia z kosztów w okresie od maja 2023 r. do kwietnia 2024 r. (DGL 2024).

Za średni czas trwania leczenia w ramach BSC przyjęto 2 miesiące (60,875 dni), zgodnie ze średnim czasem leczenia w ramieniu BSC z badania klinicznego FRESCO-2 (FRESCO-2).

W ramach kosztów chemioterapii paliatywnej zostały również uwzględnione koszty podania leków (dotyczy pozajelitowego sposobu podania leku). Jako koszt podania chemioterapii uwzględniono świadczenie „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków” (Zarządzenie Nr 10/2024/DGL). W modelu koszty związane z leczeniem

[illegible]

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390

Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do średniej wartości 1 punktu rozliczeniowego określonej przez Narodowy Fundusz Zdrowia w umowach o udzielanie świadczeń z rodzaju leczenie szpitalne, tj. 1 zł."

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

Category	Sub-category	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5
Category 1	Sub-category 1	Item 1.1	Item 1.2	Item 1.3	Item 1.4	Item 1.5
Category 2	Sub-category 2	Item 2.1	Item 2.2	Item 2.3	Item 2.4	Item 2.5
Category 3	Sub-category 3	Item 3.1	Item 3.2	Item 3.3	Item 3.4	Item 3.5
Category 4	Sub-category 4	Item 4.1	Item 4.2	Item 4.3	Item 4.4	Item 4.5
Category 5	Sub-category 5	Item 5.1	Item 5.2	Item 5.3	Item 5.4	Item 5.5
Category 6	Sub-category 6	Item 6.1	Item 6.2	Item 6.3	Item 6.4	Item 6.5

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

2.8.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej założono uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, których występowanie związane jest z leczeniem. W modelu ekonomicznym brano pod uwagę zdarzenia, których częstość występowania była równa co najmniej 5% (w przypadku dowolnej grupy leczenia, zgodnie z wynikami badań, por. rozdział 2.7.3) i zdarzenia te określono jako zdarzenia 3. lub 4. stopnia.

W Tab. 37 zestawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023). Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany jest jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu modelu.

Tab. 37. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
Anemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Astenia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		0,00
Biegunka	F46	Choroby jamy brzusznej	3 574,17
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		0,00
Zespół ręka-stopą	J49	Łagodne choroby dermatologiczne	2 052,55
Nadciśnienie	E88	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	4 656,75
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	G18	przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	4 394,87
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	G18	przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	4 394,87
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	G18	przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	4 394,87
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	G18	przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	4 394,87
Leukopenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Neutropenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*

	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Wysypka	S33	Choroby alergiczne >17 r.ż.	2 231,28
Trombocytopenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	

* średnia ważona; waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji dla każdej z trzech grup JGP w 2023 roku (Tab. 38)

Tab. 38. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień/liczba hospitalizacji	Udział	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	13,8%	1 247,60
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	67 076	47,4%	6 742,47
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	55 077	38,9%	19 338,70
Średni koszt hospitalizacji; średnia ważona liczbą wystąpień w 2023 r.				10 883,80

2.8.5 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w momencie zgonu pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2021 roku (Hospicjum 2021). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ (por. rozdział 7.3).

Tab. 39. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2021 (Hospicjum 2021).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2021	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2021 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	71 050	837	84,89	92%	9 255,02
Opieka stacjonarna	6 534	239	27,34	8%	19 902,78
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					10 151,76

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 40. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ [Załącznik 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	7,19	728,00
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,08	109,03

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie FRESCO-2, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. W badaniu FRESCO-2 dane na temat oceny jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane za pomocą dwóch kwestionariuszy:

- kwestionariusza oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC): EORTC QLQ-C30 (kwestionariusz ten składa się z 30 pytań, które grupowane są w ramach skali dotyczących ogólnej oceny zdrowia, oceniających stan funkcjonalny oraz oceniających objawy choroby);
- kwestionariusza ogólnego: EQ-5D-5L (kwestionariusz ten składa się z dwóch części: w pierwszej części oceniany jest stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję, a na każde pytanie pacjent może udzielić jednej z 5 (w wersji EQ-5D-5L) możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy, niemożność wykonywania danych czynności; druga część kwestionariusza EQ-5D - nazwana EQ-VAS, zawiera wizualną skalę analogową (*Visual Analogue Scale*, VAS), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).

Pacjenci wypełniali kwestionariusze podczas wizyty przesiewowej oraz w 1. dniu każdego cyklu, aż do zakończenia leczenia.

Wartości użyteczności uzyskane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L analizowano za pomocą modelu regresji liniowej z efektami mieszanymi, powtarzając kilkakrotnie pomiary u tych samych pacjentów, wykorzystując wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO) (populacja tych pacjentów składała się z osób, u których przeprowadzono zarówno ocenę wyjściową, jak i co najmniej jedną ocenę EQ-5D po rozpoczęciu badania). Do analizy statystycznej wyników użyteczności EQ-5D-5L dopasowano wiele modeli eksploracyjnych, biorąc pod uwagę stałe predyktory (wyśrodkowany wiek wyjściowy, płeć, wyśrodkowana wyjściowa wartość użyteczności, leczenie i wcześniejsze leczenie [tj. triflurydyna/typiracyl, regorafenib lub oba]) oraz następujące zmienne w czasie stany zdrowia:

- stan progresji (choroba wolna od progresji [PF] vs. choroba z progresją [PD]),
- status TEAE ≥ 3 . stopnia (tak vs. nie),
- stan bliski śmierci (tak vs. nie).

Wyniki analiza użyteczności przedstawione poniżej dotyczą populacji Wielkiej Brytanii. Wyniki EQ-5D-5L w pięciu wymiarach przeliczono na skorygowany względem wieku i płci wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez *Decision Support Unit* (DSU) (Hernandez-Alava 2017), przy użyciu zbioru danych „*Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions* (EEPRU)” (Alava 2020). W przypadku analiz opisowych obserwowanych danych, analizy ograniczono do pacjentów ITT z dostępną wyjściową wartością EQ-5D.

Model ekonomiczny obejmował cztery główne modele regresji w populacji ITT (Tab. 41).

Tab. 41. Główne modele regresji w populacji ITT.

Lp.	Model	
1	Model z wyśrodkowaną użytecznością wyjściową i statusem progresji	
2	Model z wyśrodkowaną użytecznością wyjściową, statusem progresji i trwającymi AE ≥ 3 . stopnia nasilenia	
3	Model z wyśrodkowaną użytecznością wyjściową, statusem progresji, trwającymi AE ≥ 3 . stopnia nasilenia i czasem do zgonu	
4	Model z wyśrodkowaną użytecznością wyjściową, statusem progresji, trwającymi	

	AE ≥ 3 . stopnia nasilenia, czasem do zgonu i leczeniem	
--	--	--

W analizie podstawowej zastosowano model regresji nr 3 dla użyteczności, którego parametry przedstawiono w [REDACTED]. Wynika to z faktu, że wszystkie parametry w modelu nr 3 były statystycznie istotnymi predyktorami użyteczności. W analizie wrażliwości przetestowano 1., 2. i 4. model regresji.

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

Wyniki użyteczności analizowano według sześciu zestawów wartości krajowych, w tym Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych, Kanady, Włoch, Hiszpanii i Portugalii.

Model ma również opcję bezpośredniego wprowadzenia średniej użyteczności dla stanów zdrowia wolnych od progresji i po progresji zamiast korzystania z modelu regresji (jednego z czterech wyżej opisanych). Z racji braku odnalezienia wartości użyteczności odpowiadających analizowanemu wskazaniu odstępiono od wprowadzania wspomnianych danych również w ramach analizy wrażliwości (szczegółowe wyniki przeglądu użyteczności zamieszczono w aneksie 7.2).

W modelu ekonomicznym, oprócz użyteczności stanów zdrowia, w obliczeniach QALY uwzględniono także zmniejszenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W analizie założono, że dekrementy użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oparte są na modelu regresji ([REDACTED]).

Dodatkowo w modelu istnieje opcja wyboru źródła wartości dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem AEs. Użytkownik modelu może zdecydować się na zastosowanie dekrementów użyteczności AEs pochodzących z literatury (≥ 3 . stopnia, występujące u $\geq 5\%$) zamiast dekrementów z modelu regresji (który obejmował AE ≥ 3 . stopnia). Model regresji zakłada ten sam spadek użyteczności dla każdego zdarzenia niepożądanego, podczas gdy użyteczność oparta na literaturze jest powiązana z określonym spadkiem użyteczności w zależności od danego zdarzenia. Wariant ten przeanalizowano jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 43).

Tab. 43. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		10 lat (dożywni)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek		62,15 lat
Proporcja mężczyzn		53%
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		1,83 m ²
Średnia masa ciała (kg)		73,78 kg
Parametry kliniczne		
Przeżycie całkowite (OS): Fruzaqla®		Model log-logistyczny
Przeżycie całkowite (OS): BSC		Model log-normalny
Przeżycie wolne od progresji (PFS): Fruzaqla®		Model log-normalny
Przeżycie wolne od progresji (PFS): BSC		Model log-logistyczny
Czas leczenia: Fruzaqla®		Badanie FRESCO-2
Czas leczenia: BSC		Badanie FRESCO-2
Zdarzenia niepożądane (prawdopodobieństwo)		Tab. 9
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia, rok 2022 (Aneks 7.3)
Parametry kosztowe		
Koszt frukwtynibu (CHB)	RSS	
	Bez RSS	
Dawkowanie frukwtynibu		5 mg 1x na dobę od 1. do 21. dnia każdego 28-dniowego cyklu
Średnia intensywność dawki		85,0%
Czas leczenia		Do progresji choroby
Koszt podania (doustne)		0,00 zł
Porady ambulatoryjne w PL	Koszt porady [zł]	108,16 (Tab. 11)
Diagnostyka w PL	Koszt roczny [zł]	5 899,02 zł (Tab. 13)
Koszty BSC		
Porady specjalistyczne	Koszt porady specjalistycznej [zł]	129,00 (Tab. 14)

Parametr		Założenie/Wartość
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Koszt [zł]	443,46 zł (Tab. 15)
	██████████	████
██		████████████████████
██		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
████████████████████		████████████████████
██		████████████████████
████████████████████		████████████████████
Koszty leczenia działań niepożądanych		Tab. 37
Koszt opieki terminalnej		10 151,76 zł (Tab. 39)
Użyteczności		
████████████████████		████████████████████
██		████████████████████
██		████████████████████
██		████████████████████

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13. Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 63 460 zł (GUS 2023). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 190 380 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki export” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

2.12.1 Wariant 1

W wariantcie 1. analizy wrażliwości rozważano możliwość przyjęcia innego zestawu użyteczności tj. zgodnego z modelem 1. regresji, obejmującym wartość użyteczności wyjściowej i dekrementu użyteczności po progresji. Wartości użyteczności dla stanów w modelu 1. regresji zostały przedstawione w rozdziale 2.9 w ██████████.

2.12.2 Wariant 2

W wariantcie 2. analizy wrażliwości rozważano możliwość przyjęcia innego zestawu użyteczności tj. zgodnego z modelem 2. regresji, obejmującym wartość użyteczności wyjściowej, dekrementu użyteczności po progresji oraz dekrementu użyteczności w przypadku

wystąpienia AE ≥ 3 . stopnia nasilenia. Wartości użyteczności dla stanów w modelu 2. regresji zostały przedstawione w rozdziale 2.9 w [REDACTED].

2.12.3 Wariant 3

W wariancie 3. analizy wrażliwości rozważano możliwość przyjęcia innego zestawu użyteczności tj. zgodnego z modelem 4. regresji, obejmującym wartość użyteczności wyjściowej oraz dekrementów użyteczności dla stanów: po progresji, w przypadku wystąpienia AE ≥ 3 . stopnia nasilenia, zgonu w ciągu 28 dni oraz leczenia frukwtynibem. Wartości użyteczności dla stanów w modelu 4. regresji zostały przedstawione w rozdziale 2.9 w [REDACTED].

2.12.4 Wariant 4

W wariancie 4. analizy wrażliwości analizowano wariant, w którym testowano zastosowanie dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych na podstawie danych pochodzących z literatury. zamiast dekrementów z modelu regresji, które miały tę samą wartość bez względu na rodzaj zdarzenia niepożądanego. W przyjętym w analizie podstawowej modelu 3. regresji założono ten sam spadek użyteczności dla każdego zdarzenia niepożądanego, podczas gdy użyteczność oparta na literaturze jest powiązana z określonym spadkiem użyteczności w zależności od danego zdarzenia. Zakres zmniejszonych wartości użyteczności oszacowano bazując na założeniach analizy regorafenibu w zaawansowanym raku jelita grubego przeprowadzonej dla agencji NICE (NICE TA866). Podsumowanie tych oszacowań zamieszczono w Tab. 44.

Tab. 44. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]
Anemia	[REDACTED]	[REDACTED]
Astenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Biegunka	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmęczenie	[REDACTED]	[REDACTED]
Zespół ręka-stopą	[REDACTED]	[REDACTED]
Nadciśnienie	[REDACTED]	[REDACTED]
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	[REDACTED]	[REDACTED]
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej	[REDACTED]	[REDACTED]
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	[REDACTED]	[REDACTED]
Podwyższony poziom bilirubiny całkowitej	[REDACTED]	[REDACTED]
Leukopenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Neutropenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysypka	[REDACTED]	[REDACTED]
Trombocytopenia	[REDACTED]	[REDACTED]

2.12.5 Wariant 5

W wariantcie 5. analizy wrażliwości testowano zastosowanie krzywych przeżycia poprzez dopasowanie wspólnego/łączonego rozkładu statystycznego do danych na poziomie pacjenta z badania FRESCO-2 (*Parametric Fit (Joint Curves)*) dla PFS i OS, przy rozkładach, które są najbardziej dopasowane wg parametrów AIC i BIC. Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów do przebiegu krzywej OS i PFS przedstawiono odpowiednio w Tab. 45 i Tab. 46.

W oparciu o statystyki dobroci dopasowania model parametryczny log-normalny zapewnił najlepsze (najniższe AIC i BIC) dopasowanie do obserwowanych danych z badania, odpowiednio dla OS i PFS.

Zgodnie z zaleceniami autorów modelu na podstawie przyjętych kryteriów oceny (proporcjonalnego hazardu oraz założenia przyspieszonego czasu niepowodzenia leczenia) zastosowanie indywidualnego dopasowania krzywych obu ramion leczenia stanowi najlepsze rozwiązanie (wybór modeli indywidualnych został podyktowany wynikami testu Schoenfelda oraz wykresami kwanty-kwantyl). W analizie wrażliwości podjęto jednak próbę przetestowania innego podejścia do modelowania przebiegu PFS i OS.

Tab. 45. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania FRESCO-2.

Model	AIC	BIC
Fruzaqla®		
Wykładniczy	3 054,1	3 058,2
Weibulla	2 970,9	2 979,1
Gompertza	3 005,8	3 014,1
<u>Log-logistyczny</u>	<u>2 962,2</u>	<u>2 970,4</u>
<u>Log-normalny</u>	2 963,1	2 971,4
Gamma	2 962,6	2 970,8
Uogólniony gamma	2 961,3	2 973,7
BSC		
Wykładniczy	1 551,7	1 555,2
Weibulla	1 545,6	1 552,5
Gompertza	1 553,3	1 560,2
<u>Log-logistyczny</u>	1 529,5	1 536,4
<u>Log-normalny</u>	<u>1 527,1</u>	<u>1 534,0</u>
Gamma	1 541,1	1 548,0
Uogólniony gamma	1 529,0	1 539,3
Joint Fit (krzywe łączone)		
Wykładniczy	4 605,8	4 614,9
Weibulla	4 529,2	4 542,9
Gompertza	4 570,3	4 584,0
Log-logistyczny	4 498,3	4 512,0
<u>Log-normalny</u>	<u>4 497,4</u>	<u>4 511,0</u>

Model	AIC	BIC
Gamma	4 513,8	4 527,4
Uogólniony gamma	4 498,6	4 516,7

Tab. 46. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania FRESCO-2.

Model	AIC	BIC
Fruzaqla®		
Wykładniczy	3 162,1	3 166,2
Weibulla	3 074,9	3 083,2
Gompertza	3 137,4	3 145,7
<u>Log-logistyczny</u>	3 024,9	3 033,1
<u>Log-normalny</u>	3 011,7	3 020,0
Gamma	3 046,1	3 054,3
Uogólniony gamma	3 012,0	3 024,4
BSC		
Wykładniczy	1 384,8	1 388,3
Weibulla	1 283,3	1 290,2
Gompertza	1 354,7	1 361,6
<u>Log-logistyczny</u>	1 224,1	1 231,0
<u>Log-normalny</u>	1 246,5	1 253,4
Gamma	1 252,2	1 259,1
Uogólniony gamma	1 246,1	1 256,4
Joint Fit (krzywe łączone)		
Wykładniczy	4 546,9	4 556,0
Weibulla	4 364,7	4 378,3
Gompertza	4 501,6	4 515,3
Log-logistyczny	4 275,0	4 288,6
<u>Log-normalny</u>	4 273,2	4 286,8
Gamma	4 312,3	4 325,9
Uogólniony gamma	4 275,2	4 293,3

2.12.6 Wariant 6

W wariantcie 6. analizy wrażliwości uwzględniono inne parametry dyskontowania. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto scenariusz z 0% dyskontowaniem dla kosztów i efektów.

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie $\pm 10\%$ wartości średniej. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 47. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, a szczegółowe informacje zawarto w arkuszu „PSA Inputs” modelu ekonomicznego.

Tab. 47. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS, TTD)	Normalny/Choleskiego, log-normalny, gamma, normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Normalny/Choleskiego
Koszty (leczenie, monitorowanie, zdarzenia niepożądane)	Gamma
Częstość monitorowania i wykonywania badań obrazowych	Beta
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja zewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 1 publikację dotyczącą analizy użyteczności kosztów frukwtynibu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów po ukończeniu leczenia wszystkimi standardowymi terapiami, w tym chemioterapiami, środkami anty-VEGF i anty-EGFR u osób z dzikim typem RAS oraz których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem: Huang 2024. Opis metodyki i podsumowanie wyników analizy zestawiono w Tab. 48.

W analizie ekonomicznej Huang 2024 porównywano terapię frukwtynibem z placebo, stanowiącym BSC, a wyniki przedstawiono w formie parametru ICER, interpretowanego jako iloraz inkrementalnych kosztów obu terapii podzielonych przez inkrementalne QALY obu terapii. W analizie Huang 2024 wykorzystano ten sam model co w niniejszej analizie tj. model typu

PSM (ang. *partitioned survival model*). Założono 10-letni horyzont czasowy, co obejmuje długość życia ponad 99% populacji pacjentów. Analizowaną populację stanowili pacjenci z Chin. Próg opłacalności ustalono na 35 974,31 USD za rok życia skorygowany o jakość (QALY), w oparciu o PKB Chin na mieszkańca w 2022 r. Dodatkowo przeprowadzono ocenę porównawczą, bazując na rzeczywistym PKB Chin na mieszkańca w 2022 r. wynoszący 11 991,44 USD, jako drugi próg, zastosowany w celu porównania wyników z podejściem 3x PKB. Wszystkie koszty przeliczono na dolary amerykańskie przy użyciu kursu wymiany 1 USD = 7,1466 ¥ z dnia 20 lipca 2023 r.

Wyniki analizy wskazały, że zastosowanie frukwintynibu pozwoliło uzyskać o 0,18 QALY więcej w porównaniu do zastosowania BSC. Terapia frukwintynibem wiązała się z większymi kosztami całkowitymi (ok. 5 714 USD) w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wartość ICER wyniosła 31 747,67 USD/QALY, co pozwoliło uzyskać efektywność kosztową względem progu opłacalności ustalonego na poziomie trzykrotnej wartości PKB w Chinach tj. 35 974,31 USD. W odniesieniu do WTP na poziomie 11 991,44 USD, opartego na PKB Chin na mieszkańca przekroczono próg opłacalności.

Wyniki analizy wskazują, że opłacalność frukwintynibu w leczeniu opornego, przerzutowego raka jelita grubego zależy od wybranego progu opłacalności. Podczas gdy ICER leku przewyższa WTP na podstawie PKB Chin na mieszkańca w 2022 r., pozostaje poniżej progu ustalonego na trzykrotność krajowego PKB.

Tab. 48. Metodyka i wyniki analizy ekonomicznej Huang 2024.

Parametr	Huang 2024
Kraj	Chiny
Horyzont analizy	10 lat (obejmuje długość życia ponad 99% populacji pacjentów)
Model	Model typu PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>)
Perspektywa	Platnika (Chinese healthcare system)
Stopa dyskontowa	0,05
Wyniki vs. BSC	Koszty całkowite: 11 089,05 \$ vs. 5 374,48 \$
	QALY: 0,61 vs. 0,43
	ICER 31 747,67 \$
Próg	1) 35 974,31 \$/QALY (3x GDP) 2) dodatkowo: 11 991,44 \$/QALY (GDP)
Sponsor	Nie otrzymano żadnego konkretnego dofinansowania.

2.15.3 Walidacja wewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z danymi z dłuższej perspektywy wyników, w związku z czym nie przeprowadzano walidacji zewnętrznej.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

[illegible]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Kategoria	Fruzaqla®	BSC	Wyniki inkrementalne vs. BSC
Koszty leków (w tym podania leków w przypadku stosowania pozajelitowo) [zł]	77 744	283	77 461
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]	1 123	117	1 006
Koszt monitorowania leczenia [zł]	4 795	2 710	2 086
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL lub koszt monitorowania i badań obrazowych w ramach BSC przed progresją [zł]	3 116	990	2 126
Koszt monitorowania i badań obrazowych po progresji [zł]	1 680	1 720	-40,32
Koszt opieki terminalnej [zł]	9 708	9 813	-105,30
Koszt całkowity [zł]	93 370	12 922	80 448

LYG	0,857	0,663	0,193
QALY	0,587	0,448	0,139
ICER [zł/LYG]	-	-	415 810
ICUR [zł/QALY]	-	-	578 778

[REDACTED]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

[Redacted text block]

Tab. 53. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Fruzaqla®	BSC	Różnica	Fruzaqla®	BSC	Różnica		
Sc. podstawowy	93 370	12 922	80 448	0,587	0,448	0,139	578 778	nd
Użyteczność - model 1. regresji	93 370	12 922	80 448	0,580	0,443	0,138	584 493	0,99%
Użyteczność - model 2. regresji	93 370	12 922	80 448	0,589	0,451	0,138	581 148	0,41%
Użyteczność - model 4. regresji	93 370	12 922	80 448	0,586	0,447	0,139	579 114	0,06%
Użyteczność - dane dot. AEs z literatury	93 370	12 922	80 448	0,588	0,448	0,139	578 214	-0,10%
Modelowanie krzywych OS i PFS	93 365	12 759	80 606	0,609	0,398	0,211	382 406	-33,93%
Stopa dyskontowa 0%	95 100	13 359	81 741	0,607	0,462	0,145	562 333	-2,84%

[illegible]

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej () są zbieżne z wynikami analizy podstawowej.

Bez RSS		
0,136	80 167	589 705

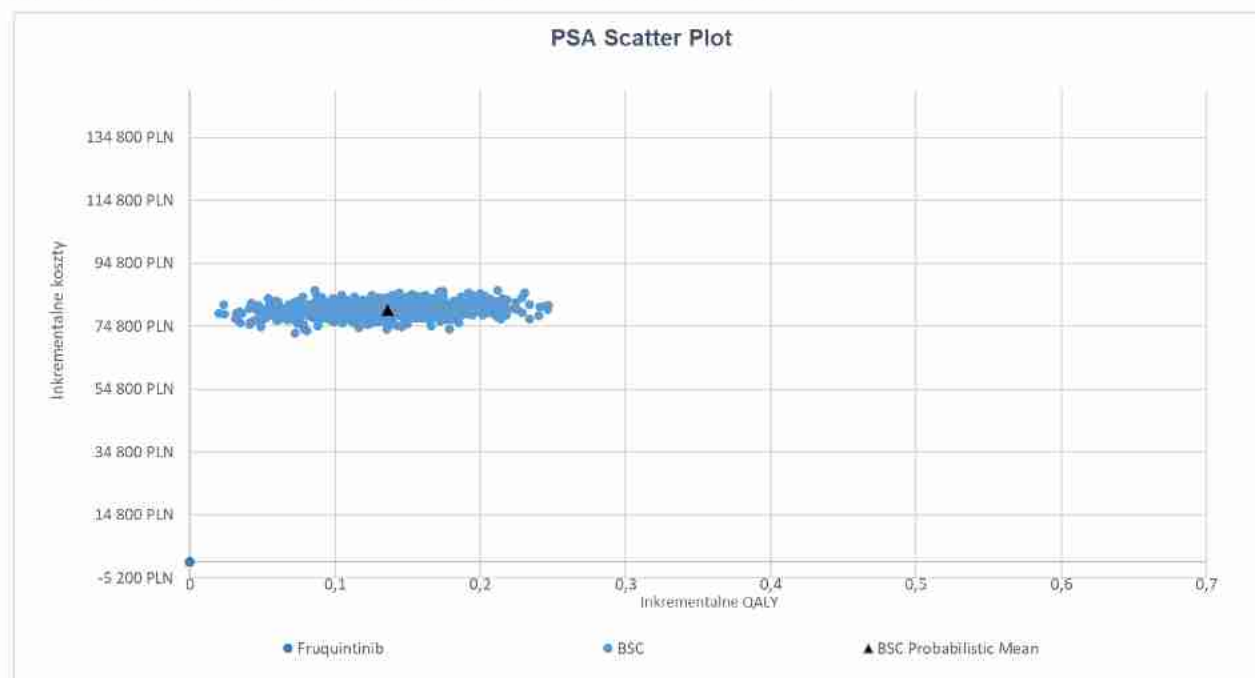
[REDACTED]

[REDACTED]

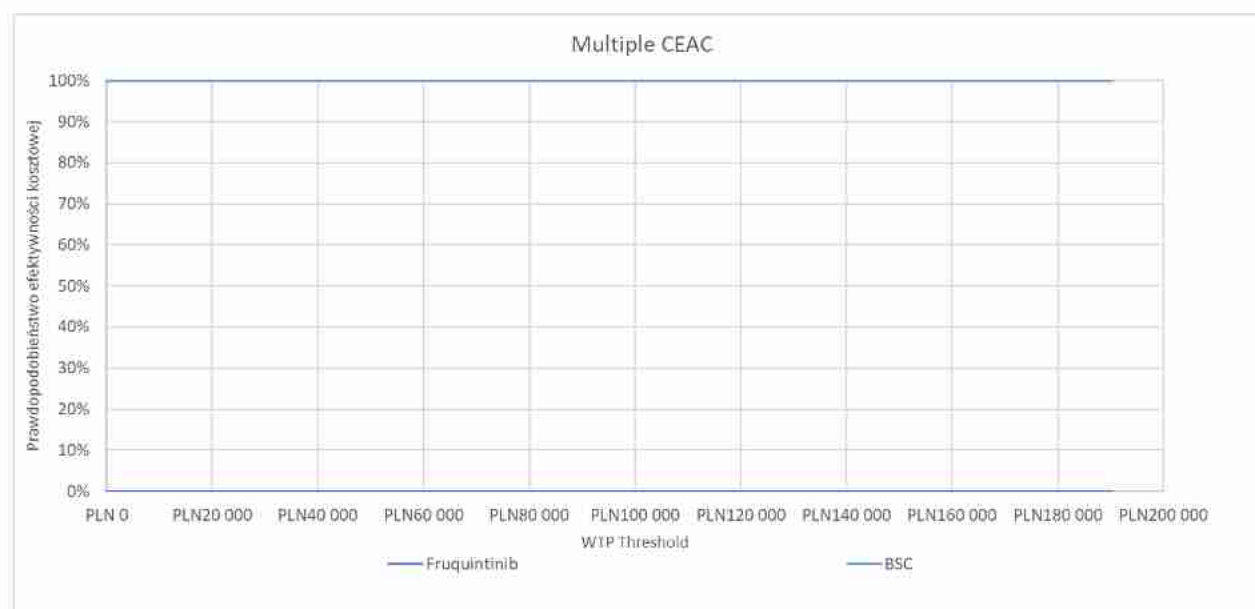
[REDACTED]

[REDACTED]

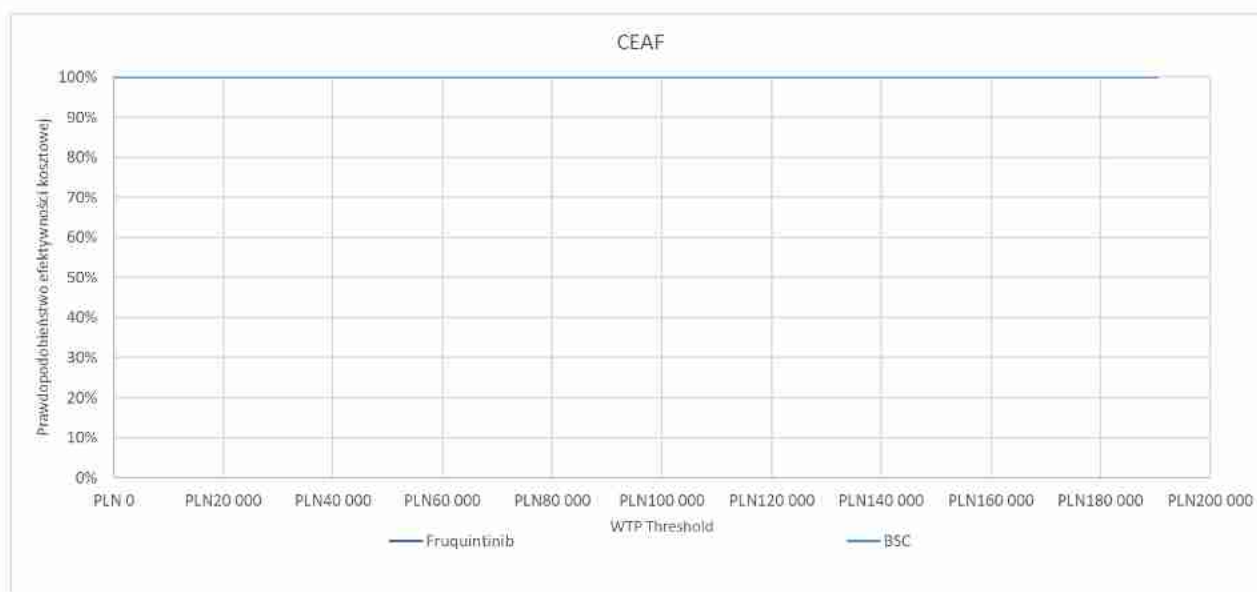
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.



Ryc. 15. Krzywa akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwentynibu z BSC (bez RSS względem progu ICUR).



Ryc. 16. Granica akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwentynibu z BSC (bez RSS względem progu ICUR).



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (OS, PFS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie FRESCO-2). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC i BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Kolejne ograniczenie analizy może stanowić ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach najlepszej terapii podtrzymującej (BSC). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wydaje się zatem, że opracowanie schematu BSC w tym przypadku będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową frukwentynibu (Fruzaqla®) porównano z efektywnością kosztową zastosowania BSC.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (przed progresją, po progresji, zgon). Podejście PSM nie wyznacza bezpośrednio prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia, ale dzieli całkowitą liczbę pacjentów w modelu na grupy. Podejście to zakłada, że w dowolnym punkcie czasowym odsetek pacjentów znajdujących się pod krzywą PFS znajduje się w stanie zdrowia wolnym od progresji, odsetek pacjentów znajdujących się powyżej krzywej OS znajduje się w stanie zdrowia zakończonym zgonem, a pozostali pacjenci (tj. odsetek pacjentów znajdujących się pomiędzy krzywymi PFS i OS) znajdują się w stanie zdrowia po progresji. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty leków, w tym podania leków, monitorowania leczenia, zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 10-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywnym. Horyzont utożsamiany z dożywnym jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak kosztów różnicujących, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Komparatorem w analizie ekonomicznej jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC). Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla frukwentynibu we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich. Wybór odpowiedniego komparatora rozpoczęto od analizy programu lekowego B.4 a następnie opracowania wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii klinicznej oraz wytycznych międzynarodowych (APD 2024). Biorąc pod uwagę dostępność leków w programie lekowym B.4. w zależności od linii leczenia, jedynie triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem są refundowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Jednak istotne jest to, że program lekowy nie dopuszcza możliwości leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent wcześniej otrzymywał immunoterapię z powodu raka jelita grubego. Podobnie, do terapii triflurydyną w skojarzeniu z typiracylem nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydyną/typiracylem z powodu raka jelita grubego. Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia triflurydyną i typiracylem oraz regorafenibem, aktualnie nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej, a według wytycznych klinicznych brak jest zatwierdzonych metod leczenia, które odnosiłyby się do leczenia po zastosowaniu regorafenibu i/lub triflurydyny/typiracylu ± bewacyzumab.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub

regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja tego leczenia. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania FRESCO-2.

Badanie FRESCO-2 jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo frukwentynibu (N=461) w porównaniu z placebo (N=230). W obu grupach pacjenci otrzymywali jednocześnie najlepszą dostępną terapię (BSC). Badanie FRESCO-2 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu tj. krzywych OS i PFS, na podstawie których szacowano odsetki pacjentów w stanie zdrowia wolnym od progresji, po progresji i po zgonie w każdym cyklu modelu. Ekstrapolację krzywych PFS i OS przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Czas leczenia modelowano w oparciu o krzywe TTD z badania. Analiza uwzględnia częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia z badania FRESCO-2.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL. Wycenienie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy. [REDACTED]

Wartości użyteczności stanów przed i po progresji, po wystąpieniu TEAE ≥ 3 . stopnia nasilenia i dla zgonu w ciągu 28 dni zaimplementowano na podstawie wyników oceny jakości życia z badania FRESCO-2. Wyniki EQ-5D-5L przeliczono na skorygowany względem wieku i płci wskaźnik użyteczności EQ-5D-3L za pomocą funkcji mapowania opracowanej przez *Decision Support Unit* (DSU) (Hernandez-Alava 2017), przy użyciu zbioru danych „*Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions* (EEPRU)” (Alava 2020). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia tj. dotyczących pacjentów w zaawansowanym stadium raka jelita grubego po zastosowaniu terapii standardowej i u których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania frukwentynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia. Odnaleziono 1 publikację (Huang 2024). [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy wskazały, że opłacalność frukwentynibu w leczeniu opornego, przerzutowego raka jelita grubego zależy od wybranego progu opłacalności. Podczas gdy ICUR przewyższa WTP na podstawie PKB Chin na mieszkańca w 2022 r., pozostaje poniżej progu ustalonego na trzykrotność krajowego PKB.

[REDACTED]

W wariantcie bez RSS terapia frukwentynibem (Fruzaqla®) wiąże się dodatkowym wydatkami (ok. 80,5 tys. zł) oraz uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,139 QALY). Wartość ICUR wyniosła 578 778 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. [REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski

Zastosowanie frukwintynibu (Fruzaqla®) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym oraz dodatkowymi wydatkami w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (BSC). [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności. Pomimo dostępnych opcji leczenia przerzutowego raka jelita grubego, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna na dodatkową opcję terapeutyczną, w momencie gdy pozostałe linie terapii zawodzą. Wnioskowana terapia frukwintynibem byłaby stosowana w monoterapii u pacjentów, którzy wykazali progresję lub nietolerancję na leczenia oparte na triflurydynie z typiracylem lub regorafenibem. Frukwintynib wśród analizowanej populacji chorych istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia, bez obniżania jakości życia.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania frukwentynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.:

- MEDLINE (PubMed): do 25.07.2024;
- EMBASE: do 25.07.2024.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (i). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy (Ryc. 17).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania:	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
Populacja:	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.
Rodzaj interwencji:	Leczenie frukwentynibem w monoterapii, stosowane po leczeniu dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF, anty-EGFR oraz triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem.

Stan publikacji

Badania opublikowane w formie pełnotekstowej

Ograniczenia językowe: Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację pełnotekstową zawierającą analizę ekonomiczną frukwentynibu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Listę zakwalifikowanych i odrzuconych badań zamieszczono odpowiednio w Tab. 58 i w Tab. 59. Wyniki z włączonej publikacji opisane zostały w rozdziale 2.15.2.

Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 25.07.2024.

1.	"fruquintinib"[Supplementary Concept]	51
2.	"fruquintinib"[Text Word]	133
3.	"Fruzaqla"[Text Word]	2
4.	"HMPL-013"[Text Word]	53
5.	"HMPL013"[Text Word]	10
6.	"HMPL 013"[Text Word]	53
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	133
8.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 143
9.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	290 898
10.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 828
11.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	16 603
12.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 414
13.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	16 294
14.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	33 058
15.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	12 789
16.	"economic*"[Text Word]	831 928
17.	"cost*"[Text Word]	955 303
18.	"costing*"[Text Word]	7 130
19.	"costly"[Text Word]	49 101
20.	"costed"[Text Word]	541
21.	"price*"[Text Word]	52 870
22.	"pricing*"[Text Word]	8 082
23.	"pharmacoeconomic*"[Text Word]	5 159
24.	"quality of life"[Text Word]	471 374
25.	"qol"[Text Word]	57 843
26.	"hrqol*"[Text Word]	26 143
27.	"quality adjusted life year*"[Text Word]	25 872
28.	"qaly*"[Text Word]	15 676
29.	"cba"[Text Word]	28 260
30.	"cea"[Text Word]	28 386
31.	"cua"[Text Word]	1 769
32.	"utilit*"[Text Word]	290 031
33.	"markov*"[Text Word]	38 717

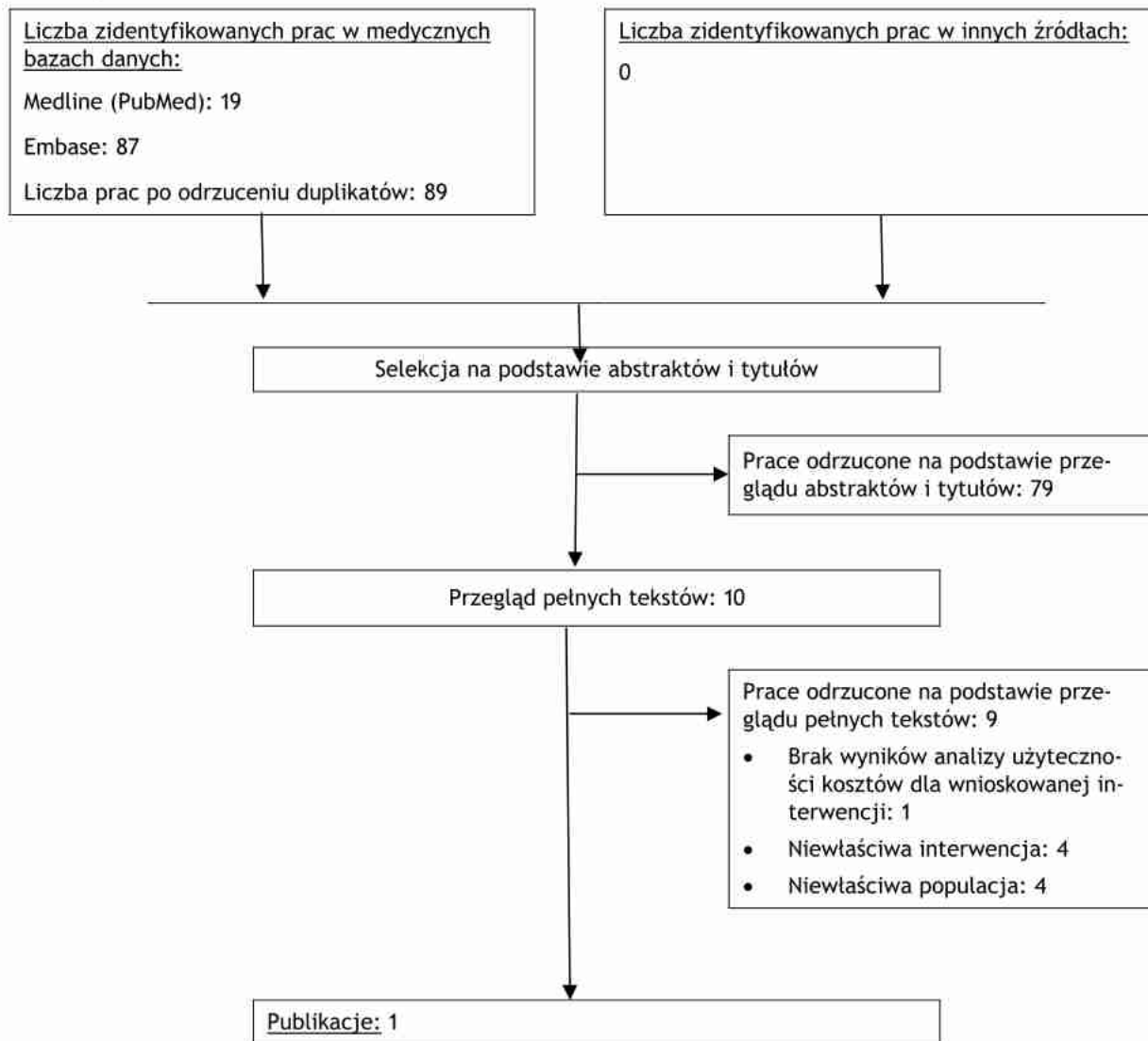
34.	"monte carlo"[Text Word]	72 334
35.	"decision tree"[Text Word]	14 565
36.	"decision model"[Text Word]	2 397
37.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	2 351 330
38.	#7 AND #37	19

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 25.07.2024.

1.	'frukintynib'/exp	384
2.	frukintynib:ti,ab,kw	245
3.	fruzaq:ti,ab,kw	1
4.	'hml 013':ti,ab,kw	15
5.	'hml-013':ti,ab,kw	15
6.	'hml013':ti,ab,kw	15
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	399
8.	#7 AND [embase]/lim	390
9.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	861 038
10.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	750 374
11.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	333
12.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	35 954
13.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	24 316
14.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	360 426
15.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	878 221
16.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	59 310
17.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 094
18.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	76 595
19.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 822
20.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	527 868
21.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	36 908
22.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	37 227
23.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	26 373
24.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 020
25.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	38 151
26.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 586
27.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	339 206
28.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	31 110
29.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	43 704
30.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	217 862
31.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	98 020
32.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 047

33.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	2 829 778
34.	#8 AND #33	87

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 58. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Huang 2024	Huang Z, Zhou L, Zheng H, et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib in Chinese patients with refractory metastatic colorectal cancer. Int J Clin Pharm. 2024.

Tab. 59. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Cassidy S, Syed BA. Colorectal cancer drugs market. Nature Reviews Drug Discovery. 2017;16(8):525-6.	Brak wyników analizy użyteczności kosztów dla wnioskowanej interwencji
Guan X, Li H, Xiong X, et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib versus regorafenib as the third-line therapy for metastatic colorectal cancer in China. J Med Econ. 2021;24(1):339-44.	Niewłaściwa interwencja. Frukwentynib podany w tej samej linii leczenia co regorafenib.
Li Q, Zhang M. Fruquintinib or regorafenib as the third-line treatments for metastatic colorectal cancer based on CONCUR and FRESCO trials: A cost effectiveness analysis. Journal of Clinical Oncology. 2019;37.	Niewłaściwa interwencja. Frukwentynib podany w tej samej linii leczenia co regorafenib.
Obeng-Kusi M, Roe D, Erstad BL, Abraham I. Cost-effectiveness analysis of later-line therapies for metastatic colorectal cancer (mCRC) based on a novel methodology of network meta-analysis (NMA) of survival curves. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):3605.	Abstrakt konferencyjny, niewłaściwa populacja
Peng Z, Hou X, Huang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib for metastatic colorectal cancer third-line treatment in China. BMC Cancer. 2020;20(1):990.	Niewłaściwa populacja. Populacja bez wcześniejszej terapii regorafenibem. Populacja z badania FRESCO.
Xin G, Li HC, Peng C, et al. PCN145 COST EFFECTIVENESS OF FRUQUINTINIB VERSUS REGORAFENIB AS THE THIRD-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER IN CHINA. Value in Health. 2019;22:S83.	Niewłaściwa interwencja. Frukwentynib podany w tej samej linii leczenia co regorafenib.
Yao L, Han J, She L, et al. Cost-effectiveness for metastatic colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37.	Niewłaściwa populacja. Populacja bez wcześniejszej terapii regorafenibem. Populacja z badania FRESCO.
Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib as third-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. Tumori. 2020;106(5):400-5.	Niewłaściwa populacja. Populacja bez wcześniejszej terapii regorafenibem. Populacja z badania FRESCO.
Zhong J, Liu Y, Fu Q, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib versus Other Third-Line Treatments for Metastatic Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2024;16:593-602.	Niewłaściwa interwencja. Frukwentynib podany w tej samej linii leczenia co regorafenib.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 22.07.2024.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 60). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 18).

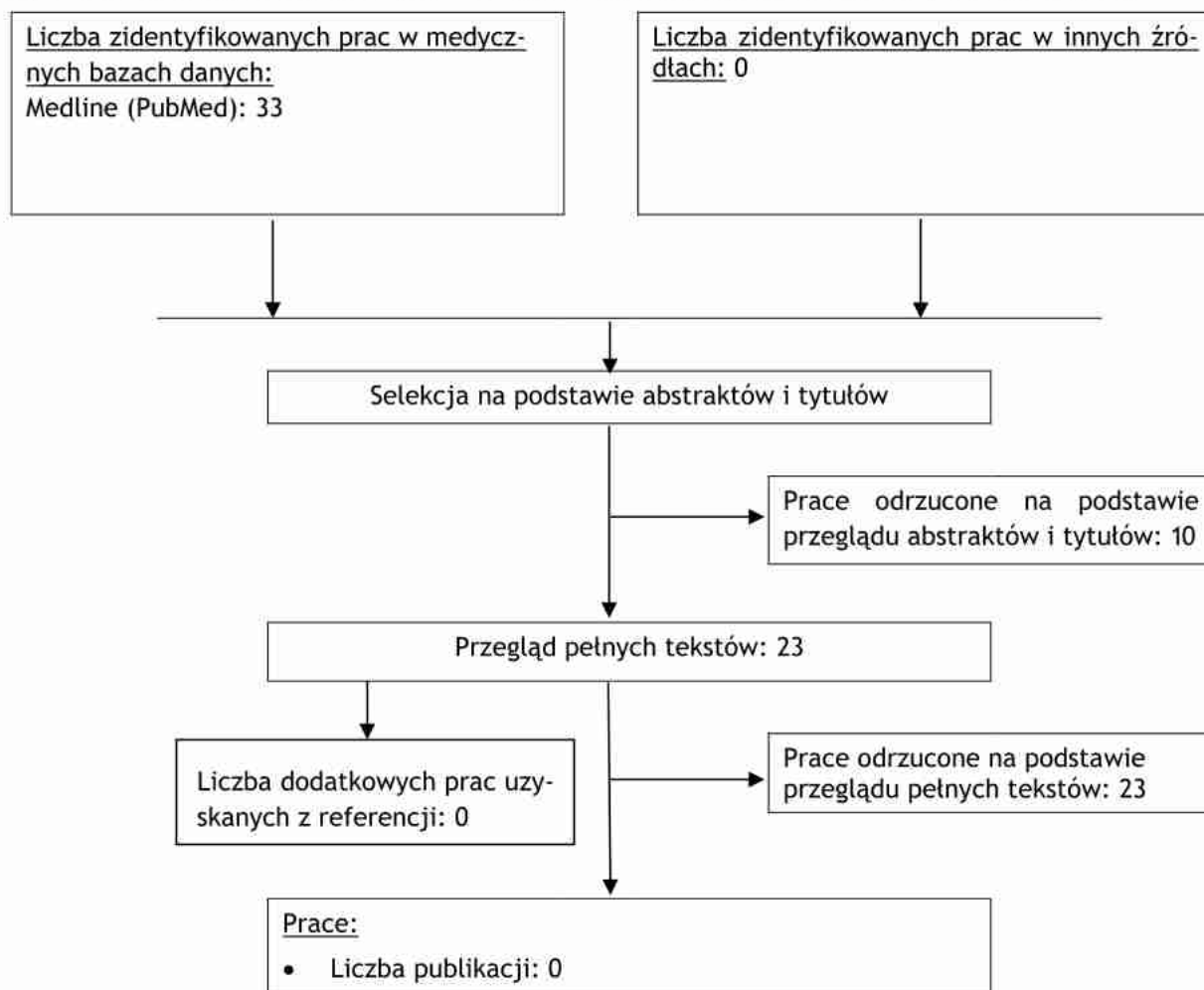
Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 60. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.07.2024.

1	'metastatic colorectal cancer' [tw]	11 158
2	'metastatic colon cancer' [tw]	1 251
3	#1 OR #2	12 222
4	'EQ 5D' [tw]	13 911
5	EQ5D [tw]	10 023
6	EuroQoL [tw]	8 983
7	EQ-5D-3L [tw]	1 884
8	EQ-5D-5L [tw]	3 429
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	18 472
10	#3 AND #9	33

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



W ramach przeglądu przeanalizowano wszystkie publikacje, które potencjalnie mogłyby być źródłem użyteczności dla stanów w modelu. Spośród 23 publikacji pełnotekstowych wyselekcjonowano 6, które były źródłem dla użyteczności stanów przed i po progresji zaimplementowanych w modelu ekonomicznym, jednak nie odpowiadały analizowanej populacji chorych (Tab. 61). Wartości użyteczności w zidentyfikowanych publikacjach dotyczyły pacjentów leczonych we wcześniejszych (niż analizowana) liniach leczenia, głównie za pomocą chemioterapii. W związku z tym, że populacje z omawianych publikacji nie obejmowały pacjentów po zastosowaniu terapii standardowej i u których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną z typiracylem lub regorafenibem podane wartości użyteczności mogły być zawyżone (mniej przeleceń pacjentów). Ponadto, w 5 publikacjach wartość użyteczności podawano dla specyficznych schematów leczenia, a nie dla ogólnej populacji pacjentów. W związku z powyższymi nie było możliwości uwzględnienia użyteczności z analizowanych publikacji również jako jeden z wariantów analizy wrażliwości. W modelu uwzględnione zostały wartości użyteczności zgodnie z wynikami badania FRESCO-2, odpowiadające analizowanej populacji chorych. Listę odrzuconych badań wraz z powodem odrzucenia zamieszczono w Tab. 62.

Tab. 61. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Publikacja	Stan przed progresją	Stan po progresji
Wang 2011	Panitumumab + BSC: 0,7678	Panitumumab + BSC: 0,6318
	BSC: 0,6630	BSC: 0,6407
Stein 2014	0,741	0,731
Graham 2016 (ASPECCT)	Średnia: 0,803 Panitumumab 0,7962 Cetuksymab 0,8096	Późniejsza terapia przeciwnowotworowa: 0,749 BSC: 0,602
Riesco-Martinez 2016	3 linia leczenia: 0,728	BSC: 0,267
Wang 2016	Panitumumab + FOLFOX4: 0,79	Panitumumab + FOLFOX4: 0,73
	FOLFOX4: 0,80	FOLFOX4: 0,75
Marriott 2017 (SIRFLOX)	mFOLFOX6 (z lub bez bewacyzumabu): 0,80	mFOLFOX6 (z lub bez bewacyzumabu): 0,72
	(SIRT + FOLFOX): 0,78	(SIRT + FOLFOX): 0,84
	Cała populacja: 0,79	Cała populacja: 0,77

Tab. 62. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
Bennett 2011		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Odom 2011		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Thaler 2012		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Carter 2014		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Koukakis 2016		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Siena 2016		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Riechelmann 2019		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Borchert 2020		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Franken 2020		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Raimondi 2020		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Wolstenholme 2019		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Andre 2021		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Hofheinz 2021		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.

Lehtomaki 2022		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Kroning 2023		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Kristin 2021		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Franken 2017		Brak użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.
Wang 2011		Nieadekwatna populacja chorych.
Stein 2014		Nieadekwatna populacja chorych.
Graham 2016		Nieadekwatna populacja chorych.
Riesco-Martinez 2016		Nieadekwatna populacja chorych.
Wang 2016		Nieadekwatna populacja chorych.
Marriott 2017		Nieadekwatna populacja chorych.

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2022 roku (Tab. 63).

Tab. 63. Tablice trwania życia (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,0041	0,0033	51	0,0071	0,0026
1	0,0003	0,0003	52	0,0078	0,0029
2	0,0002	0,0002	53	0,0086	0,0032
3	0,0002	0,0002	54	0,0094	0,0036
4	0,0002	0,0001	55	0,0103	0,0039
5	0,0001	0,0001	56	0,0113	0,0043
6	0,0001	0,0001	57	0,0123	0,0048
7	0,0001	0,0001	58	0,0134	0,0053
8	0,0001	0,0001	59	0,0147	0,0059
9	0,0001	0,0001	60	0,0160	0,0065
10	0,0001	0,0001	61	0,0175	0,0073
11	0,0001	0,0001	62	0,0192	0,0081
12	0,0001	0,0001	63	0,0210	0,0089
13	0,0002	0,0002	64	0,0229	0,0098
14	0,0002	0,0002	65	0,0250	0,0108
15	0,0003	0,0002	66	0,0271	0,0118
16	0,0003	0,0002	67	0,0292	0,0129
17	0,0004	0,0003	68	0,0314	0,0141
18	0,0005	0,0003	69	0,0336	0,0154
19	0,0006	0,0003	70	0,0359	0,0169
20	0,0007	0,0003	71	0,0384	0,0186
21	0,0008	0,0003	72	0,0410	0,0205
22	0,0009	0,0003	73	0,0439	0,0227
23	0,0009	0,0003	74	0,0472	0,0250
24	0,0010	0,0003	75	0,0508	0,0277
25	0,0010	0,0003	76	0,0548	0,0307
26	0,0011	0,0003	77	0,0593	0,0340
27	0,0011	0,0003	78	0,0644	0,0379
28	0,0012	0,0004	79	0,0701	0,0423
29	0,0013	0,0004	80	0,0766	0,0475
30	0,0014	0,0004	81	0,0840	0,0536
31	0,0015	0,0004	82	0,0924	0,0607
32	0,0016	0,0005	83	0,1020	0,0691
33	0,0017	0,0005	84	0,1126	0,0787
34	0,0019	0,0006	85	0,1242	0,0895

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
35	0,0020	0,0006	86	0,1365	0,1015
36	0,0021	0,0007	87	0,1495	0,1145
37	0,0023	0,0007	88	0,1627	0,1283
38	0,0024	0,0008	89	0,1763	0,1429
39	0,0025	0,0008	90	0,1903	0,1583
40	0,0027	0,0009	91	0,2045	0,1744
41	0,0029	0,0010	92	0,2191	0,1913
42	0,0031	0,0011	93	0,2342	0,2089
43	0,0034	0,0012	94	0,2495	0,2272
44	0,0037	0,0013	95	0,2652	0,2460
45	0,0040	0,0014	96	0,2810	0,2651
46	0,0044	0,0016	97	0,2969	0,2843
47	0,0049	0,0018	98	0,3128	0,3036
48	0,0054	0,0019	99	0,3286	0,3226
49	0,0059	0,0021	100	0,3442	0,3413
50	0,0065	0,0024	-	-	-

7.4 Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ

Tab. 64. Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: świadczenia w zakresie chirurgii onkologicznej - diagnostyka onkologiczna (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	"CENTRUM MEDYCZNO-DIAGNOSTYCZNE" SP. Z O.O.	1,63
Pomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA IM. MARII ORLIKOWSKIEJ - PŁACZEK	1,63
Wielkopolski	"ARS MEDICAL" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,63
Małopolski	ALLMEDICA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,72
Lubelski	"PULS" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,63
Średnia arytmetyczna		1,65

Tab. 65. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka jelita grubego (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,64
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,64
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,64
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,64
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,64
Średnia arytmetyczna		1,64

Tab. 66. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,65
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,69
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,67
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,73
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,63
Średnia arytmetyczna		1,67

Tab. 67. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: kompleksowa opieka onkologiczna - monitorowanie w nowotworze jelita grubego (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,72
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,72
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,72
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,72
Lubelski	CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI	1,72
Średnia arytmetyczna		1,72

Tab. 68. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: obadanie tomografii komputerowej (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	TOMMA DIAGNOSTYKA OBRAZOWA SPÓŁKA AKCYJNA	1,41
Pomorski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "TK MEDICA"	1,40
Wielkopolski	PRACOWNIE TOMMA DIAGNOSTYKA OBRAZOWA	1,40
Małopolski	DIAGNOSTYKA OBRAZOWA DIAGNOSIS SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,40
Dolnośląski	TOMMA DIAGNOSTYKA OBRAZOWA SPÓŁKA AKCYJNA	1,40
Średnia arytmetyczna		1,40

Tab. 69. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: pozytonowa tomografia emisyjna (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,60
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,60
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	1,60
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,62
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,60
Średnia arytmetyczna		1,60

Tab. 70. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: teleradioterapia - pakiet onkologiczny (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
---------	------------------------	--------------------

Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,45
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,45
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	1,45
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,45
Lubelski	CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI	1,45
Średnia arytmetyczna		1,45

Tab. 71. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	99,26
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	100,86
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	100,14
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	105,09
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	100,91
Średnia arytmetyczna		101,25

Tab. 72. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w hospicjum domowym (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	99,26
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	100,24
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	99,26
Małopolski	MEDI KOMPLEKS SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	105,09
Lubelski	LUBELSKIE TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM DOBREGO SAMARYTANINA" W LUBLINIE	100,91
Średnia arytmetyczna		100,95

Tab. 73. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: badania rezonansu magnetycznego (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	LUX MED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,40
Pomorski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,43

Wielkopolski	AFFIDEA	1,40
Małopolski	VOXEL SPÓŁKA AKCYJNA	1,43
Lubelski	NOWOMEDICA SP. Z O.O.	1,40
Średnia arytmetyczna		1,41

7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyskania oszacowań;	Rozdział 2.12
• uzasadnienie zakresów zmienności;	
• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Rozdział 2.2
• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów systematycznych w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Ilustracja struktury modelu.	11
Ryc. 2. Możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów kwalifikujących się do modelu.	11
Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego - Fruzaqla®.	15
Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia całkowitego - BSC.	15
Ryc. 5. Przebieg OS wg danych klinicznych badania FRESCO-2 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla grupy leczonej Fruzaqla®.	17
Ryc. 6. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - Fruzaqla®.	17
Ryc. 7. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - BSC.	18
Ryc. 8. Przebieg PFS wg danych klinicznych badania FRESCO-2 + wynik dopasowania modelu log-normalnego dla grupy leczonej Fruzaqla®.	20
Ryc. 9. Krzywa KM dla TTD - FRESCO-2.	21
Ryc. 10. Dopasowanie rozkładów do danych TTD - Fruzaqla®.	22
Ryc. 11. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS.	55
Ryc. 12. Krzywa akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwinintynibu z BSC (z RSS względem progu ICUR).	56
Ryc. 13. Granica akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwinintynibu z BSC (z RSS względem progu ICUR).	56
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS.	57
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwinintynibu z BSC (bez RSS względem progu ICUR).	57
Ryc. 16. Granica akceptowalności efektywności kosztowej porównania frukwinintynibu z BSC (bez RSS względem progu ICUR).	57
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	67
Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).	70

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie FRESCO-2, N=691).	10
Tab. 3. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania FRESCO-2.	16
Tab. 4. Mediany dla OS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.	16
Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania FRESCO-2.	19
Tab. 6. Mediany dla PFS w poszczególnych rozkładach parametrycznych.	19
Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTD z badania FRESCO-2.	21
Tab. 8. Wartości średnie TTD w poszczególnych rozkładach parametrycznych dla Fruzaqla®.	22
Tab. 9. Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym na podstawie badania FRESCO-2.	23
Tab. 10. Koszty frukintynibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	24
Tab. 11. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem 49/2024/DGL (Załącznik 1).	25
.....	25
Tab. 13. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w PL (Zarządzenie 49/2024/DGL (Załącznik 2)).	25
Tab. 14. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 5a)).	26
Tab. 15. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 10/2024/DGL (Załącznik 1j)).	26
.....	26
Tab. 17.	26
Tab. 18. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 1b)).	27
.....	28
.....	28
Tab. 21. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 1b)).	29
.....	29
.....	29
.....	29
.....	30

.....	30
.....	31
Tab. 28. Koszt radioterapii paliatywnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).....	31
Tab. 29. Koszt radioterapii stereotaktycznej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).	31
Tab. 30. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 5a)).	31
.....	32
.....	32
.....	33
Tab. 34. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL.	33
.....	34
.....	35
Tab. 37. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	37
Tab. 38. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).	38
Tab. 39. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2021 (Hospicjum 2021).....	39
Tab. 40. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ [Załącznik 1]).	39
Tab. 41. Główne modele regresji w populacji ITT.	40
.....	41
Tab. 43. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	42
Tab. 44. Zmniejszenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	44
Tab. 45. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania FRESCO-2.	45
Tab. 46. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania FRESCO-2.	46
Tab. 47. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	47
Tab. 48. Metodyka i wyniki analizy ekonomicznej Huang 2024.	48
.....	50
.....	50
.....	51
.....	53
.....	53

.....	54
.....	55
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 25.07.2024.	65
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 25.07.2024.	66
Tab. 58. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	67
Tab. 59. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	68
Tab. 60. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.07.2024.	69
Tab. 61. Wyniki użyteczności stanów przed i po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.	71
Tab. 62. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	71
Tab. 63. Tablice trwania życia (GUS 2022).	73
Tab. 64. Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: świadczenia w zakresie chirurgii onkologicznej - diagnostyka onkologiczna (Informator o Umowach NFZ).....	75
Tab. 65. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka jelita grubego (Informator o Umowach NFZ).....	75
Tab. 66. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).	75
Tab. 67. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: kompleksowa opieka onkologiczna - monitorowanie w nowotworze jelita grubego (Informator o Umowach NFZ).	76
Tab. 68. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: obadanie tomografii komputerowej (Informator o zawartych umowach NFZ).	76
Tab. 69. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: pozytonowa tomografia emisyjna (Informator o zawartych umowach NFZ).	76
Tab. 70. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: teleradioterapia - pakiet onkologiczny (Informator o zawartych umowach NFZ).	76
Tab. 71. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (Informator o zawartych umowach NFZ).....	77
Tab. 72. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w hospicjum domowym (Informator o zawartych umowach NFZ).	77
Tab. 73. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: badania rezonansu magnetycznego (Informator o zawartych umowach NFZ).....	77
Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	78

Bibliografia

- Alava 2020** Alava MH, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from an English Population Study: The University of Sheffield; 2020.
- ChPL Fruzaqla®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 30.07.2024]
- CORRECT** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015;33(3):740-50. Bayer. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy. 2015 Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323>.
- DGL 2024** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8631.html> [dostęp: 30.07.2024]
- FRESCO-1** Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(24):2486-96.
- FRESCO-2** Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Frukwentynib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Subgroup analyses of safety and efficacy by number and types of prior lines of treatment in FRESCO-2, a global phase III study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023b;41(16_suppl):3604-.
Dasari N, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. LBA25 FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(7):S1391-S2. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Analysis of fruquintinib adverse events of special interest from phase 3 of the FRESCO-2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):3601.
Sobrero AF, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with fruquintinib in the global phase 3, placebo-controlled, double-blind FRESCO-2 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4 Supplement).
Yoshino T, Dasari NA, Lonardi S, et al. 46MO FRESCO-2: A global / multiregional phase III clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and

	safety of fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2022;33(9):S1446-S7.
GUS 2022	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html [dostęp: 02.08.2024]
GUS 2023	https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html [dostęp: 08.08.2024].
Hernandez-Alava 2017	Hernandez-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. <i>J Health Econ.</i> 2017;55:139-52.
Hospicjum 2021	https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/10/SM-za-2021_SH_22.09.22.pdf
Hospicjum 2021	Stowarzyszenie Hospicjum im, św, Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2021. https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/10/SM-za-2021_SH_22.09.22.pdf
Huang 2024	Huang Z, Zhou L, Zheng H, et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib in Chinese patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2024.
Informator o zawartych umowach NFZ	https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 30.07.2024]
NICE 2013	Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data.: 2013 [updated; accessed July 27]. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf [dostęp: 09.08.2024]
NFZ 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 30.07.2024]
NICE TA866	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer. 2023 [updated; accessed December 20]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta866 . [dostęp: 24.07.20240].
RECOURSE	Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECOURSE and J003 trials. <i>Ann Oncol.</i> 2020;31(1):88-95. Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECOURSE and J003 trials. <i>Ann Oncol.</i> 2020;31(1):88-95. Longo-Munoz F, Argiles G, Tabernero J, et al. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECOURSE trial. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2017;19(2):227-35. Tabernero J, Argiles G, Sobrero AF, et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. <i>ESMO Open.</i> 2020;5(4). Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2018;90:63-72.

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SUNLIGHT	Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023;388(18):1657-67. Tabernero J, Prager GW, Fakih M, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. 2023. Prager G, Taieb J, Fakih M, et al. O-9 Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer: An analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial. <i>Ann Oncol.</i> 2023;34:S184.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zarządzenie 10/2024/DGL (Załącznik 1j)	Załącznik Nr 1j do zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)	Załącznik Nr 1d do zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43306/ [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 5a)	Załącznik Nr 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43306/ [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 49/2024/DGL (Załącznik 1)	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43239/Zarzadzenie-49_2024_DGL [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 49/2024/DGL (Załącznik 2)	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 49/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43239/Zarzadzenie-49_2024_DGL [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 1b)	Załącznik Nr 1b do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 5a)	Załącznik Nr 5a do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 31.07.2024]

**Zarządzenie
57/2023/DSOZ
(Zał. 5c)**

Załącznik Nr 5c do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ
[dostęp: 31.07.2024]

**Zarządzenie Nr
10/2024/DGL**

Zarządzenie Nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL
[dostęp: 30.07.2024]