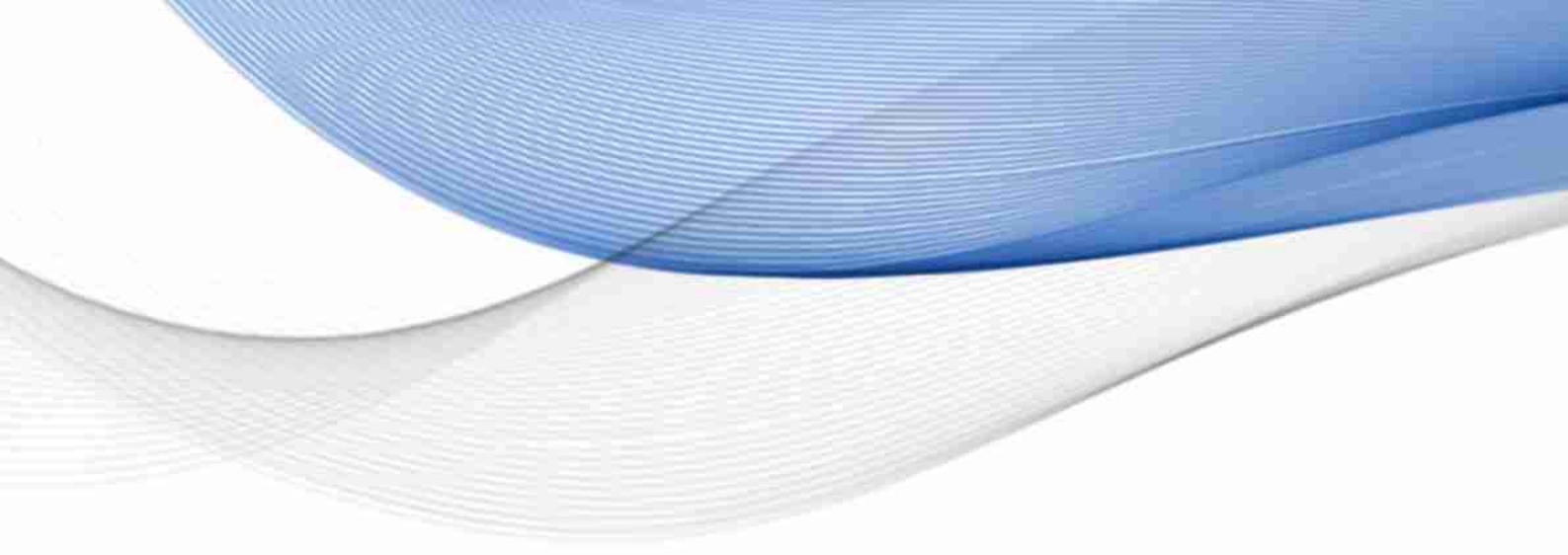




Frukwtynib (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	9
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	10
2.1.2.1 Liczba pacjento-terapii triflurydyną/typiracylem	11
2.1.2.2 Odsetek pacjentów mogących przyjąć leczenie frukwintynibem	12
2.1.2.3 Czas leczenia frukwintynibem	12
2.1.2.4 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	13
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	16
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	16
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	17
2.2 Perspektywa analizy	18
2.3 Horyzont czasowy analizy	18
2.4 Analizowane koszty	19
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku	19
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku	19
2.4.1.2 Koszty frukwintynibu	20
2.4.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	21
2.4.3 Koszty BSC	22
2.4.3.1 Koszty monitorowania leczenia	22
2.4.3.2 Koszty badań obrazowych	23
2.4.3.3 Koszty leczenia	27
2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	32
2.4.5 Koszty opieki terminalnej	33
2.5 Scenariusze analizy	34
2.5.1 Scenariusz istniejący	34
2.5.2 Scenariusze nowe	35
2.6 Analiza wrażliwości	36
2.7 Walidacja modelu	36
3 Wyniki	37
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	37

3.2	Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	37
3.3	Scenariusz minimalny.....	40
3.4	Scenariusz maksymalny.....	43
3.5	Analiza wrażliwości	46
4	Ograniczenia i dyskusja.....	47
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	50
6	Wnioski.....	51
7	Aneks	52
7.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	52
7.2	Projekt programu lekowego	54
Spis tabel		61
Bibliografia		64

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
██████	██
██████	██
FRESCO-2	Akronim badania klinicznego frukwintynibu
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
██████	██
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	Program lekowy
██████	██
RSS	Umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Fruzaqla® (frukwintynib) stosowanego 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 anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Analizę kosztów terapii lekiem Fruzaqla® przeprowadzono na tle kosztów placebo/braku leczenia + najlepszej opieki wspomagającej, rozumianej jako stosowanie paliatywnej chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucznej oraz laparotomii pilnej.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w ramach PL B.4. W oszacowaniach wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących triflurydynę/typiracyl, którzy mogliby rozpocząć leczenie frukwintynibem oraz średni czas leczenia frukwintynibem z badania FRESCO-2. W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji frukwintynibu (Fruzaqla®) i leczenie

W scenariuszu nowym założono refundację leku Fruzaqla® w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Przyjęto założenie, że

Poszczególne scenariusze (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Do parametru, na podstawie którego docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy, należał

Wyniki

W scenariuszu nowym najbardziej prawdopodobnym, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwintynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą

██████████. Dodatkowe sumaryczne wydatki dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwintynibu u pacjentów 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 nie tolerują tego leczenia, wyniosą ██████████

W scenariuszu nowym minimalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwintynibu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ██████████

W scenariuszu nowym maksymalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwintynibu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ██████████

Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla frukwintynibu obejmująca pacjentów 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 nie tolerują tego leczenia, zapewni dostęp do skutecznej terapii dla chorych, u których jest finansowane obecnie tylko leczenie paliatywne. Skuteczność frukwintynibu potwierdzono we wnioskowanej populacji. Tym samym terapia frukwintynibem, w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej, stanowi opcję stwarzającą szansę na kontrolę choroby u pacjentów najbardziej potrzebujących, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych.

Wprowadzenie refundacji frukwintynibu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej do leczenia frukwintynibem w programie lekowym. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Fruzaqla® (frukwintynib) stosowanego 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, w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Analizę kosztów terapii lekiem Fruzaqla® przeprowadzono na tle kosztów placebo/braku leczenia + najlepszej opieki wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC), rozumianej jako stosowanie paliatywnej chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej oraz laparotomii pilnej. [REDAKTOWANE], u chorych po zastosowaniu terapii standardowej, w tym chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, środkami anty-VEGF i anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub brak tolerancji na leczenie triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem, [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę, że interwencja wnioskowana miałaby być stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem, aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany żaden lek, który mógłby stanowić potencjalny komparator dla interwencji wnioskowanej (APD 2024).

Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	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 (I)	Frukwintynibu (Fruzaqla®) + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	Placebo/brak leczenia + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
Efekty (O)	• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany

	scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Fruzaqla® we wnioskowanym wskazaniu
--	---

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Fruzaqla® zarejestrowany jest:

- w monoterapii 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 (ChPL Fruzaqla®).

Liczebność populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego przyjęto za danymi pochodzącymi z Uchwał Rady NFZ, dotyczącymi liczby pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, leczonych triflurydyną/typiracylem (Uchwała Rady NFZ). Zgodnie z zapisami PL B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, triflurydyna/typiracyl stosowany jest w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod (Obwieszczenie MZ).

Prognozując dane na lata 2026 i 2027 odpowiadające horyzontowi czasowemu niniejszej analizy, wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana u [REDACTED] (Tab. 2, patrz rozdział 2.1.2).

Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Przerzutowy rak jelita grubego	[REDACTED]	Oszacowania na podstawie prognozy z danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ za IV kwartał lat 2019 - 2023, dotyczących liczby pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w ramach PL B.4 i opinii ekspertów
RAZEM	[REDACTED]	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Fruzaqla® brzmi:

- leczenie frukwintynibem w monoterapii dorosłych pacjentów 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 lekami anty-EGFR i u których wystąpiła progresja lub nietolerancja leczenia triflurydyną-typiracylem lub regorafenibem.

Proponowana kategoria dostępności produktu Takhzyro® obejmuje finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” za odpłatnością bezpłatnie. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
3. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
4. niemożliwe radykalne leczenie miejscowe;
5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
6. stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2);
7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
8. brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
10. nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);
11. w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;
12. zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
13. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego (patrz rozdział 7.2).

W poniższych podrozdziałach (2.1.2.1 - 2.1.2.3) zostaną przedstawione kolejne kroki szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.1.2.1 Liczba pacjento-terapii trifleurydyną/typiracylem

Liczbę pacjento-terapii trifleurydyną/typiracylem oszacowano w oparciu o dane pochodzące z Uchwał Rady NFZ.

Na podstawie danych empirycznych z lat 2021 - 2023 określono liniowy trend (dopasowanie modelu, $R^2 = 0,98$), który posłużył do prognozowania liczby pacjentów na lata 2026-2027. Chociaż NFZ dostarcza dane za lata 2019 i 2020, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu włączenia trifleurydyny/typiracylu do PL B.4 od listopada 2019 roku oraz ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Ponadto rok 2020 stanowił pierwszy pełny rok sprawozdawczy, w którym trifleurydyna/typiracyl stosowane były w ramach PL B.4. Dane NFZ

wskazują, że w 2021 roku zanotowano spadek liczby pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu do 2020 roku. Od 2021 roku obserwowano stopniowy wzrost liczby leczonych pacjentów i kształtowanie się udziałów triflurydyny/typiracylu w rynku (Tab. 3).

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto założenie za danymi prognozowanymi za pomocą trendu liniowego. Założono, że w I roku analizy, liczba pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczonych triflurydyną/typiracylem w Polsce wyniesie 2 335. W II roku analizy liczba ta wzrośnie do wartości równej 2 467.

Tab. 3 Liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w Polsce w latach 2019 - 2023 (według danych z Uchwał Rady NFZ) oraz prognoza na lata 2024 - 2027.

Rok	Liczba leczonych	Komentarz
2019*	275	Dane z Uchwał Rady NFZ
2020*	1 845	
2021	1 685	
2022	1 787	
2023	1 949	
2024	2 071	Prognoza w oparciu o trend liniowy wyznaczony z danych z Uchwał Rady NFZ
2025	2 203	
2026	2 335	
2027	2 467	

*dane nieuwzględnione w prognozie.

2.1.2.2 Odsetek pacjentów mogących przyjąć leczenie frukwintynibem

Zgodnie z zapisami proponowanego PL, leczenie frukwintynibem w monoterapii odbywać się będzie u pacjentów z progresją lub nietolerancją leczenia opartego na triflurydynie z typiracylem.

2.1.2.3 Czas leczenia frukwintynibem

Średni czas leczenia frukwintynibem przyjęto za raportem technicznym do modelu ekonomicznego.

2.1.2.4 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 4 -

Tab. 6 podsumowano kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (scenariusz podstawowy, minimalny, maksymalny). W Tab. 7 podsumowano wielkość populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana, w zależności od przyjętego scenariusza (podstawowy, minimalny, maksymalny).

Tab. 4 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Tab. 5 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny.

Tab. 6 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz maksymalny.

Tab. 7 Oszacowanie populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana.

Wariant analizy	Liczba osobo-miesięcy terapii		Źródło
	I rok	II rok	
Sc. podstawowy	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 4
Sc. minimalny	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 5
Sc. maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 6

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., preparat Fruzaqla® nie jest obecnie refundowany (Obwieszczenie MZ).

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

wielkość populacji docelowej oszacowano w rozdziale 2.1.2, przyjęto założenie dotyczące stopniowego włączania pacjentów do wnioskowanego programu lekowego - ■■■■■ (

- Tab. 8),
- w scenariuszu istniejącym pacjenci leczeni są obecnie refundowanymi preparatami stosowanymi w ramach BSC [REDACTED],
- włączenie wnioskowanej populacji do programu lekowego spowoduje przejęcie przez frukwintynib udziałów w rynku - [REDACTED],
- założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy, co jest spójne z obserwowaną dynamiką włączania pacjentów do programów lekowych,
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Wariant	Liczba osobo-mie- sięcy terapii		Odnosnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	najbardziej praw- dopodobny	■	■	Rozdział 2.1.2; Tab. 7
	minimalny	■	■	
	maksymalny	■	■	
Pacjenci, u których wnio- skowana technologia jest obecnie stosowana		0		Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnio- skowaną technologię w scenariuszu nowym	najbardziej praw- dopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4; Tab. 9
	minimalny	■	■	
	maksymalny	■	■	

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Fruzaqla® w ramach programu lekowego B.4.

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ.

Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy odpowiada czasowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. oszacowania analizy wpływu na budżet są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet, który nie może być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją. Z kolei wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

Przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet jest usankcjonowane zarówno wytycznymi AOTMiT, jak i zapisami wynikającym bezpośrednio z Ustawy refundacyjnej.

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2026-2027.

2.4 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację frukwtynibu (Fruzaqla®) w ramach istniejącego programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność 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 anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Fruzaqla® (frukwintynib) w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak frukwintynib pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 Ustawy refundacyjnej).

Frukwintynib nie jest obecnie refundowany w ramach żadnej grupy limitowej. W związku z powyższym konieczne będzie stworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej frukwintynibu w analizowanym wskazaniu.

2.4.1.2 Koszty frukwintynibu

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie frukwintynibu (Fruzaqla®) w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego 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 rozdziale 7.2.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu:

- 1 butelka 21 kaps., 5 mg,
- 1 butelka 21 kaps., 1 mg.

Wnioskowana cena zbytu netto frukwintynibu (Fruzaqla®) wynosi [REDACTED]

(Tab. 11).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), [REDACTED]

Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Koszty frukwintynibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]
Bez RSS					

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]
1 butelka 21 kap., 5 mg					
1 butelka 21 kap., 1 mg					
Z RSS					
1 butelka 21 kap., 5 mg					
1 butelka 21 kap., 1 mg					

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. W modelu zaimplementowano średnią intensywność dawki frukwintynibu wynoszącą 85,0%, zgodnie z badaniem FRESCO-2.

2.4.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL.

Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 12. W Tab. 13 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL. Koszt roczny za diagnostykę w PL zestawiono w Tab. 14.

Tab. 12. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem 49/2024/DGL (Zał. 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).

Tab. 13. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL.

Kategoria	Wartość

Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w PL (Zarządzenie 49/2024/DGL (Zał. 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).

2.4.3 Koszty BSC

W celu oszacowania kosztu najlepszej terapii podtrzymującej (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).

2.4.3.1 Koszty monitorowania leczenia

W ramach oszacowania kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty porad specjalistycznych (Tab. 15) oraz koszty porad w ramach monitorowania skuteczności chemioterapii (Tab. 16).

Podsumowanie oszacowania kosztów zestawiono w Tab. 17 i Tab. 18.

Tab. 15. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 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).

Tab. 16. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 10/2024/DGL (Załącznik 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).

Tab. 17. Podsumowanie kosztów porad specjalistycznych.

Parametr	Wartość
████████████████████	████
████████████████████	████
████████████████████	████

Tab. 18. Podsumowanie kosztów okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

Parametr	Wartość
████████	████
████████████████████	████
████████████████████	████

2.4.3.2 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. 19). ██████████

Tab. 19. 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
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	436	611,27
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491	688,38
Średni koszt [zł]			542,11

Przy założeniu 1 punkt =1,40 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w zakresie badania tomografii komputerowej).

Tab. 20. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania tomografii komputerowej.

Badanie	Odsetek pacjentów	Częstość /rok	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt sumaryczny [zł]

Koszty RTG klatki piersiowej

Koszty wykonania RTG klatki piersiowej oszacowano w oparciu o wycenę badania RTG (W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, Tab. 15) Podsumowanie kosztu RTG klatki piersiowej zamieszczono w Tab. 21.

Tab. 21. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania RTG klatki piersiowej.

Badanie	Odsetek pacjentów	Częstość /rok	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt sumaryczny [zł]

Koszty scyntygrafii kości

Koszty wykonania scyntygrafii kości oszacowano w oparciu o wycenę badania scyntygrafii (Tab. 22). Podsumowanie kosztu scyntygrafii kości zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 22. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 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).

Tab. 23. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania scyntygrafii kości.

Badanie	Odsetek pacjentów	Częstość /rok	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt sumaryczny [zł]

—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—
—		—	—	—	—	—	—
—		—	—	—	—	—	—

2.4.3.3 Koszty leczenia

W ramach kosztów leczenia BSC u chorych po zastosowaniu terapii standardowej, w tym chemioterapii opartej 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 uwzględniono częstości stosowania i kosztów: paliatywnej chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej [REDACTED]. Koszty paliatywnej chemioterapii oraz pozostałe kategorie kosztów leczenia oszacowano poniżej. [REDACTED]

Tab. 28. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne kategorie leczenia zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych (Ankieta 2024).

Rodzaj leczenia	Odsetek
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W Tab. 29, Tab. 30, Tab. 31 i Tab. 32 zestawiono wyceny poszczególnych świadczeń opisywanych w ankiecie. W Tab. 33 zestawiono zaś podsumowanie oszacowania sumarycznych kosztów dla poszczególnych kategorii leczenia.

Tab. 29. 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).

Tab. 30. 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).

Tab. 31. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 5a)).

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena [zł]
5.31.00.0000102	Nakłucie opłucnej - 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).

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).

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.4.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie wpływu na budżet 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) i zdarzenia te określono jako zdarzenia 3. lub 4. stopnia.

W Tab. 38 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. 38. 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 alaminowej	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. 39)

Tab. 39. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpienie/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

2.4.5 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.

Tab. 40. 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

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]*
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. 41. 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

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym pacjenci z wnioskowanej populacji z zaawansowanym rakiem jelita grubego leczeni są obecnie refundowanymi preparatami [REDAKTOWANO]. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w ramach BSC stosowana jest [REDAKTOWANO].

[REDAKTOWANO]. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne kategorie leczenia zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w Tab. 28.

W scenariuszu istniejącym założono, że koszty BSC dla pacjentów, którzy nie zostaną włączeni do PL, będą takie same w scenariuszu istniejącym i nowym - koszty nieróżnicujące. W związku z powyższym w scenariuszu istniejącym pokazane zostaną koszty BSC wyłącznie dla pacjentów, którzy w scenariuszu nowym zostaną włączeni na leczenie preparatem Fruzaqla®.

W scenariuszu istniejącym założono, że terapia wiąże się z generowaniem kosztów leków, kosztów monitorowania oraz pozostałych kosztów medycznych (kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i kosztów opieki terminalnej). Wymienione koszty generowane są zarówno w I, jak i II roku analizy.

Tab. 42. Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu istniejącym.

Project Name	Project Manager	Project Start Date	Project End Date	Project Status
Project A	John Doe	2023-01-01	2023-03-31	Completed
Project B	Jane Smith	2023-04-01	2023-06-30	In Progress
Project C	Mike Johnson	2023-07-01	2023-09-30	On Hold
Project D	Sarah Brown	2023-10-01	2023-12-31	Planned

Journal of Management Education 36(7) 809-824

www.elsevier.com/locate/jmb

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

--	--	--	--

- 1000

(Tab. 6).

2.6 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę udziału poszczególnych parametrów.

W scenariuszu 1 analizy wrażliwości testowano zmianę intensywności dawki frukwintynibu. W scenariuszu podstawowym uwzględniono średnią intensywność dawki leku z badania FRESCO-2. W ramach analizy wrażliwości odstąpiono od uwzględnienia intensywności dawki frukwintynibu i przyjęto konserwatywne założenie o intensywności dawki leku równej 100%.

W scenariuszu 2 i 3 testowano zmianę czasu leczenia frukwintynibem. Założono, że czas leczenia jest równy medianie PFS (scenariusz 2) lub medianie ekspozycji na leczenie (scenariusz 3) dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO-2.

Tab. 44. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
1	Intensywność dawki frukwintynibu	Uwzględniono średnią intensywność dawki frukwintynibu z badania FRESCO-2.	Odstąpiono od uwzględnienia intensywności dawki frukwintynibu i średnią intensywność dawki przyjęto na poziomie 100%.	Konserwatywne założenie o intensywności dawki leku na poziomie 100%.
2	Czas leczenia frukwintynibem	Uwzględniono średni czas leczenia frukwintynibem z badania FRESCO-2 wynoszący [REDACTED]	Czas leczenia frukwintynibem przyjęto jako równy medianie PFS dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO-2, wynoszący 3,7 msc	Testowanie wyników uzyskanych w populacji pacjentów leczonych krócej
3			Czas leczenia frukwintynibem przyjęto jako równy medianie ekspozycji na leczenie dla ramienia frukwintynibu z badania FRESCO-2, wynoszący 3,1 msc	

2.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego.

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji frukwintynibu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDAKTOWANO] i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka jelita grubego (Tab. 45, Tab. 46).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 46, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację frukwintynibu w ramach programu lekowego na poziomie [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] (Tab. 45).

Refundacja Fruzaqla® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDAKTOWANO] (Tab. 45).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wzrost	170	175	170	175	170	175
Waga	70	75	70	75	70	75
Ciepłota ciała	36,6	36,8	36,6	36,8	36,6	36,8
Ciepota skóry	32,5	32,8	32,5	32,8	32,5	32,8
Ciepota jamy ustnej	37,2	37,5	37,2	37,5	37,2	37,5
Ciepota jelit	38,0	38,2	38,0	38,2	38,0	38,2
Ciepota klatki piersiowej	37,8	38,0	37,8	38,0	37,8	38,0
Ciepota nóg	32,0	32,2	32,0	32,2	32,0	32,2
Ciepota rąk	31,5	31,8	31,5	31,8	31,5	31,8
Ciepota głowy	37,5	37,8	37,5	37,8	37,5	37,8
Ciepota szyi	37,0	37,2	37,0	37,2	37,0	37,2
Ciepota karku	37,2	37,5	37,2	37,5	37,2	37,5
Ciepota pleców	37,5	37,8	37,5	37,8	37,5	37,8
Ciepota brzucha	37,8	38,0	37,8	38,0	37,8	38,0
Ciepota miednicy	38,0	38,2	38,0	38,2	38,0	38,2
Ciepota kończyn górnych	32,5	32,8	32,5	32,8	32,5	32,8
Ciepota kończyn dolnych	32,0	32,2	32,0	32,2	32,0	32,2

Tab. 46 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i podania [zł]	294 822,12	521 075,86	85 374 790,50	166 525 139,05	85 079 968,38	166 004 063,18
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	85 374 790,50	166 525 139,05	85 374 790,50	166 525 139,05
BSC [zł]	294 822,12	521 075,86	0,00	0,00	-294 822,12	-521 075,86
Koszty monitorowania [zł]	1 658 700,21	3 999 133,22	2 967 204,95	7 318 622,42	1 308 504,74	3 319 489,20
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	2 967 204,95	7 318 622,42	2 967 204,95	7 318 622,42
BSC [zł]	1 658 700,21	3 999 133,22	0,00	0,00	-1 658 700,21	-3 999 133,22
Pozostałe koszty medyczne [zł]	5 636 732,12	15 255 963,21	5 194 155,22	15 817 942,15	-442 576,90	561 978,95
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	5 194 155,22	15 817 942,15	5 194 155,22	15 817 942,15
BSC [zł]	5 636 732,12	15 255 963,21	0,00	0,00	-5 636 732,12	-15 255 963,21
Koszty całkowite [zł]	7 590 254,45	19 776 172,29	93 536 150,67	189 661 703,62	85 945 896,21	169 885 531,32
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	93 536 150,67	189 661 703,62	93 536 150,67	189 661 703,62
BSC [zł]	7 590 254,45	19 776 172,29	0,00	0,00	-7 590 254,45	-19 776 172,29

3.3 Scenariusz minimalny

W scenariuszu istniejącym - minimalnym (bez refundacji frukwintynibu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDACTED] i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka jelita grubego (Tab. 47, Tab. 48).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 48, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację frukwintynibu w ramach programu lekowego na poziomie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Tab. 47).

Refundacja Fruzaqla® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDACTED] (Tab. 47).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
1. Wzrost	170	175	170	175	170	175
2. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
3. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
4. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
5. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
6. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
7. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
8. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
9. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
10. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
11. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
12. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
13. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
14. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
15. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
16. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
17. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
18. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
19. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
20. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75

Tab. 48 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i podania [zł]	275 167,31	486 337,47	79 683 137,80	155 423 463,11	79 407 970,49	154 937 125,64
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	79 683 137,80	155 423 463,11	79 683 137,80	155 423 463,11
BSC [zł]	275 167,31	486 337,47	0,00	0,00	-275 167,31	-486 337,47
Koszty monitorowania [zł]	1 548 120,20	3 732 524,34	2 769 391,29	6 830 714,26	1 221 271,09	3 098 189,92
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	2 769 391,29	6 830 714,26	2 769 391,29	6 830 714,26
BSC [zł]	1 548 120,20	3 732 524,34	0,00	0,00	-1 548 120,20	-3 732 524,34
Pozostałe koszty medyczne [zł]	5 260 949,98	14 238 898,99	4 847 878,21	14 763 412,68	-413 071,78	524 513,68
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	4 847 878,21	14 763 412,68	4 847 878,21	14 763 412,68
BSC [zł]	5 260 949,98	14 238 898,99	0,00	0,00	-5 260 949,98	-14 238 898,99
Koszty całkowite [zł]	7 084 237,49	18 457 760,81	87 300 407,29	177 017 590,04	80 216 169,80	158 559 829,24
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	87 300 407,29	177 017 590,04	87 300 407,29	177 017 590,04
BSC [zł]	7 084 237,49	18 457 760,81	0,00	0,00	-7 084 237,49	-18 457 760,81

3.4 Scenariusz maksymalny

W scenariuszu istniejącym - maksymalnym (bez refundacji frukwintynibu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [REDACTED] i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka jelita grubego (Tab. 49, Tab. 50).

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 50, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla frukwintynibu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację frukwintynibu w ramach programu lekowego na poziomie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Tab. 50).

Refundacja Fruzaqla® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie [REDACTED] (Tab. 50).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
1. Wzrost	170	175	170	175	170	175
2. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
3. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
4. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
5. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
6. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
7. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
8. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
9. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
10. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
11. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
12. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
13. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
14. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
15. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
16. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
17. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
18. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
19. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75
20. Ciężar ciała	70	75	70	75	70	75

Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leków i podania [zł]	314 476,93	555 814,26	91 066 443,20	177 626 814,98	90 751 966,27	177 071 000,73
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	91 066 443,20	177 626 814,98	91 066 443,20	177 626 814,98
BSC [zł]	314 476,93	555 814,26	0,00	0,00	-314 476,93	-555 814,26
Koszty monitorowania [zł]	1 769 280,23	4 265 742,10	3 165 018,61	7 806 530,58	1 395 738,39	3 540 788,47
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	3 165 018,61	7 806 530,58	3 165 018,61	7 806 530,58
BSC [zł]	1 769 280,23	4 265 742,10	0,00	0,00	-1 769 280,23	-4 265 742,10
Pozostałe koszty medyczne [zł]	6 012 514,26	16 273 027,42	5 540 432,24	16 872 471,63	-472 082,03	599 444,21
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	5 540 432,24	16 872 471,63	5 540 432,24	16 872 471,63
BSC [zł]	6 012 514,26	16 273 027,42	0,00	0,00	-6 012 514,26	-16 273 027,42
Koszty całkowite [zł]	8 096 271,42	21 094 583,78	99 771 894,05	202 305 817,19	91 675 622,63	181 211 233,41
frukwinintynib [zł]	0,00	0,00	99 771 894,05	202 305 817,19	99 771 894,05	202 305 817,19
BSC [zł]	8 096 271,42	21 094 583,78	0,00	0,00	-8 096 271,42	-21 094 583,78

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 44. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 51.

Wykazano, że zmiana intensywności dawki frukwintynibu (scenariusz 1) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego spowoduje wzrost szacowanych wydatków o ok. 17,5% w I roku oraz o ok. 17,0% w II roku.

Przyjmując czas leczenia frukwintynibem równy zarówno medianie PFS (scenariusz 2), jak i medianie ekspozycji na leczenie (scenariusz 3), wykazano redukcję szacowanych wydatków. Wydatki NFZ związane z przyjęciem czasu leczenia za medianą PFS zostaną zredukowane o ok. 15,9% w I roku oraz o ok. 15,2% w II roku. Uwzględnienie czasu leczenia równego medianie ekspozycji na leczenie wpłynie na redukcję szacowanych wydatków o ok. 29,2% w I roku oraz o ok. 28,3% w II roku.

Tab. 51 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy
Koszty całkowite				
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS	██████████	nd	██████████	nd
1	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
2	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
3	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Fruzaqla® (frukewintynib) stosowanego 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 anty-VEGF i anty-EGFR i u których podczas leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia, w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Analizę kosztów terapii lekiem Fruzaqla® przeprowadzono na tle kosztów placebo/braku leczenia + najlepszej opieki wspomagającej, rozumianej jako stosowanie paliatywnej chemioterapii, radioterapii paliatywnej, radioterapii stereotaktycznej, punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej oraz laparotomii pilnej. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w ramach PL B.4. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji frukewintynibu (Fruzaqla®) i leczenie [REDACTED]

[REDACTED]. W scenariuszu nowym założono refundację leku Fruzaqla® w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Przyjęto założenie, że koszty BSC dla pacjentów, którzy nie zostaną włączeni do PL, będą takie same w scenariuszu istniejącym i nowym - koszty nieróżnicujące. W związku z powyższym w scenariuszu istniejącym pokazane zostaną koszty BSC wyłącznie dla pacjentów, którzy w scenariuszu nowym zostaną włączeni na leczenie preparatem Fruzaqla®. Założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z populacji docelowej - [REDACTED]

Poszczególne scenariusze (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Do parametru, na podstawie którego docelowa liczba pacjentów ulegała zmianie w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy należał [REDACTED]

W scenariuszu nowym najbardziej prawdopodobnym, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwtynibu w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowe sumaryczne wydatki dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwtynibu u pacjentów 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 nie tolerują tego leczenia, wyniosą [REDACTED]

W scenariuszu nowym minimalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwtynibu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie [REDACTED]

W scenariuszu nowym maksymalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania frukwtynibu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie [REDACTED]

Duży wzrost wydatków spowodowany jest faktem, że obecnie w Polsce nie ma refundowanej opcji leczenia przerzutowego raka jelita grubego, która byłaby stosowana po leczeniu wszystkimi standardowymi terapiami oraz po progresji choroby lub nietolerancji leczenia triflurydyną/typiracylem lub regorafenibem. W związku z tym w aktualnym scenariuszu niniejszej analizy pacjenci stosują leczenie w ramach najlepszej opieki wspomagającej. Pozytywna decyzja refundacyjna będzie się wiązała z udostępnieniem pacjentom 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 nie tolerują tego leczenia, terapii umożliwiającej pacjentom z zaawansowaną chorobą dostęp do skutecznej metody leczenia. W tym kontekście wzrost wydatków płatnika jest uzasadniony, jako konsekwencja wprowadzenia opcji terapeutycznej w grupie pacjentów, która dotychczas przyjmowała leczenie paliatywne.

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ. Na podstawie wyznaczonego trendu liniowego prognozowano liczbę pacjentów na lata 2024-2027. Chociaż NFZ dostarcza dane za lata 2019 i 2020, nie zostały one uwzględnione w prognozie z powodu włączenia triflurydyny/typiracylu do PL B.4 od listopada 2019 roku oraz ogłoszenia stanu epidemicznego w Polsce w 2020 roku. Ponadto rok 2020 stanowił pierwszy pełny rok sprawozdawczy, w którym triflurydyna/typiracyl stosowane były w ramach PL B.4. Dane NFZ wskazują, że w 2021 roku zanotowano spadek liczby pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w porównaniu do 2020 roku. Od 2021 roku obserwowano stopniowy wzrost liczby leczonych pacjentów i kształtowanie się udziałów triflurydyny/typiracylu w rynku. W związku z tym trend liniowy wyznaczono od 2021 roku.

W analizie, szacowano wzrost kosztów przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. Podejście takie jest zgodne z obserwowaną w rzeczywistości praktyką kontraktowania oraz włączania pacjentów do programów lekowych w Polsce.

W modelu BIA zaimplementowano założenia oraz wyniki analizy ekonomicznej (AE 2024). Przyjęte podejście uwzględnia wzrost kosztów związanych z wprowadzeniem rozszerzonego programu lekowego. Koszty uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu bez dyskontowania - odzwierciedla to rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Należy podkreślić, że ograniczenia modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej, dotyczą również analizy wpływu na budżet.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla frukwintynibu obejmująca pacjentów 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 nie tolerują tego leczenia, zapewni dostęp do skutecznej terapii dla chorych, u których jest finansowane obecnie tylko leczenie paliatywne. Skuteczność frukwintynibu potwierdzono we wnioskowanej populacji. Tym samym terapia frukwintynibem, w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej, stanowi opcję stwarzającą szansę na kontrolę choroby u pacjentów najbardziej potrzebujących, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych.

Wprowadzenie refundacji frukwintynibu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ wynikającymi z kwalifikacji pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej do leczenia frukwintynibem w programie lekowym. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

7 Aneks

7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 52. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 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 założeń Wnioskodawcy oraz danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
- oszacowanie rocznej liczebności populacji: - obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; - docelowej, wskazanej we wniosku; - w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 2.1.4
oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 3.1
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 3.2
oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);	Rozdział 3.2
minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);	Rozdział 2.1; Tab. 7
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.5
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań,

	o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Wykonano
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.4.1.1
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 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;	Bibliografia
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

7.2 Projekt programu lekowego

LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 – C20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami: I. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego: 1) <i>cetuksymab</i>; 2) <i>panitumumab</i>; 3) <i>aflibercept</i>; 4) <i>triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i>. II. w zakresie immunoterapii: 1) <i>pembrolizumab</i>; 2) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>. W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są: 1) <i>cetuksymab</i> lub <i>panitumumab</i> (leki anty-EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu <i>FOLFOX</i> lub <i>FOLFIRI</i> w pierwszej linii chemioterapii pacjentów z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG.	1. Dawkowanie 1.1. <i>cetuksymab</i>, <i>panitumumab</i> Zalecana dawka <i>cetuksymabu</i> wynosi: 1) 400 mg/m² powierzchni ciała (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała (kolejne dawki) w odstępach 7-dniowych lub 2) 500 mg/m² powierzchni ciała w odstępach 14-dniowych. Zalecana dawka <i>panitumumabu</i> wynosi 6 mg/kg masy ciała w odstępach 14-dniowych. <i>Cetuksymab</i> lub <i>panitumumab</i> stosowany jest w monoterapii lub wraz z chemioterapią według schematu <i>FOLFIRI</i> lub <i>FOLFOX</i> (pierwsza linia chemioterapii). W pierwszej linii chemioterapii możliwe jest przerwanie leczenia całkowicie lub częściowo (monoterapia anty-EGFR, sama chemioterapia, w tym deeskalowana) w sytuacji po-	1. Badania przy kwalifikacji 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie BRAF V600E - dla <i>cetuksymabu</i> i <i>panitumumabu</i>; 3) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla <i>afliberceptu</i>; 10) oznaczenie stężenia magnezu - dla <i>cetuksymabu</i> i <i>panitumumabu</i>;

W przypadku skojarzenia leku anty-EGFR z chemioterapią według schematu <i>FOLFOX</i>, u pacjentów, którzy otrzymali <i>oksaliplatynę</i> w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, konieczne jest zachowanie co najmniej 12-miesięcznego odstępu od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej <i>oksaliplatynę</i>. 2) <i>pembrolizumab</i> w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 3) <i>aflibercept</i> w skojarzeniu z chemioterapią według schematu <i>FOLFIRI</i> w drugiej linii chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem <i>fluoropirymidyny</i> i <i>oksaliplatyny</i>. Dopuszczalne jest zastosowanie immunoterapii z powodu RJG przed albo po chemioterapii pierwszej linii. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>irinotekanem</i> lub <i>afliberceptem</i>. 4) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej <i>fluoropirymidynę</i> w skojarzeniu z <i>oksaliplatyną</i> lub <i>irinotekanem</i>. <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.	twierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych). Chemioterapia według schematu <i>FOLFIRI</i> i <i>FOLFOX</i> – stosowana w odstępach 14-dniowych. W uzasadnionych przypadkach można zredukować dawki leków cytotoksycznych, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych). W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, leczenie można przerwać całkowicie lub częściowo pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z zapisami programu (monitorowanie bezpieczeństwa zależy od sytuacji klinicznej). Po stwierdzeniu progresji choroby lub z innych powodów leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania. Jeżeli przerwano stosowanie <i>cetuksymabu</i> lub <i>panitumumabu</i> z innych powodów np. z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni. 1.2. <i>pembrolizumab</i> Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i> wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.	11) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 12) elektrokardiogram (EKG); 13) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>afliberceptu</i>; 14) badanie ogólne moczu – dla <i>afliberceptu</i>; 15) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 16) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 17) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST); 18) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów; 19) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie stężenia magnezu – dla <i>cetuksymabu</i> i <i>panitumumabu</i>; 7) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;
--	---	---

5) cetuksymab lub panitumumab (leki anty-EGFR) w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan (stosowanych sekwencyjnie lub równoczasowo) lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków oraz z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii anty-EGFR nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>cetuksymabem</i> lub <i>panitumumabem</i> z powodu RJG. 6) triflurydyna z typiracylem w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF oraz anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> z powodu RJG. 7) frukwinintynib w monoterapii u pacjentów z progresją lub nie-tolerancją leczenia opartego na <i>triflurydynie</i> z <i>typiracylem</i> W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anty-EGFR, która skutkuje koniecznością zakończenia tego leczenia, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anty-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.	Jeżeli przerwano stosowanie <i>pembrolizumabu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.3. aflibercept Zalecana dawka afliberceptu wynosi 4 mg/kg masy ciała podawana wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią według schematu <i>FOLFIRI</i> – jeden cykl leczenia. Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie. Jeżeli przerwano stosowanie <i>afliberceptu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni. 1.4. niwolumab w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej. 1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek; 2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg co 2 tygodnie.	8) elektrokardiogram (EKG) – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 9) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>afliberceptu</i>; 10) badanie ogólne moczu – dla <i>afliberceptu</i>; 11) ocena powikłań skórnych – dla <i>cetuksymabu</i> i <i>panitumumabu</i>; W przypadku leczenia: 1) <i>cetuksymabem</i> lub <i>panitumumabem</i> skojarzonego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia powyższe badania w ppkt 1), 2) oraz 11) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia; 2) <i>cetuksymabem</i> lub <i>panitumumabem</i> w monoterapii powyższe badanie w ppkt 11) wykonuje się przed każdym podaniem leku. Pozostałe badania wykonuje się nie rzadziej niż co miesiąc; 3) <i>pembrolizumabem</i> oraz <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni; 4) <i>afliberceptem</i> powyższe badania w ppkt 1), 3) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia; 5) <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia
--	--	--

1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpiecznie rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;	W fazie monoterapii, pierwszą dawkę <i>niwolumabu</i> należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce <i>niwolumabu</i> stosowanego w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>. Jeżeli przerwano stosowanie <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> lub <i>niwolumabu</i> w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.5. triflurydyna z typiracylem Zalecana dawka początkowa triflurydyny z typiracylem to 35 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek. Jeżeli przerwano stosowanie <i>triflurydyny z typiracylem</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. 1.6. Frukwentynib	W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Badania wykonuje się: 1) w przypadku <i>cetuksymabu</i>, <i>panitumumabu</i>, <i>afliberceptu</i>, <i>pembrolizumabu</i> i <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia; 2) w przypadku <i>triflurydyny z typiracylem</i> i frukwentynibu nie rzadziej niż co 8 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie,
---	--	--

12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. cetuksymabem, panitumumabem 1) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E. 1.2.2. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego. 2. Określenie czasu leczenia	Zalecana dawka frukintynibu wynosi 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. 2. Modyfikacje dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną. Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	– stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
---	--	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii *pembrolizumabem* albo *niwolumabem* z *ipilimumabem*, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg. Jeśli całkowicie lub częściowo przerwano leczenie lekiem anty-EGFR skojarzonym z chemioterapią pierwszej linii, wyłączenie z programu następuje jedynie w sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że wznowienie leczenia po progresji jest niewskazane;
- 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;
- 4) obniżenie sprawności:
 - o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG – dla wszystkich terapii z wyjątkiem leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii,
 - o 1 lub 2 lub 3 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 według kryteriów ECOG – dla leków anty-EGFR stosowanych w monoterapii;
- 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;

6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		
--	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 3 Liczba pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem w Polsce w latach 2019 - 2023 (według danych z Uchwał Rady NFZ) oraz prognoza na lata 2024 - 2027.	12
Tab. 4 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz najbardziej prawdopodobny.	14
Tab. 5 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz minimalny.	14
Tab. 6 Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku - scenariusz maksymalny.	15
Tab. 7 Oszacowanie populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być stosowana.	16
Tab. 8 Dynamika wchodzenia pacjentów do programu lekowego.....	17
Tab. 9. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	17
Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	18
Tab. 11. Koszty frukintynibu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	20
Tab. 12. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem 49/2024/DGL (Załącz. 1).	21
Tab. 13. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL.....	21
Tab. 14. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w PL (Zarządzenie 49/2024/DGL (Załącz. 2)).	21
Tab. 15. Koszt porady specjalistycznej w ramach monitorowania choroby (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącz. 5a)).	22
Tab. 16. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 10/2024/DGL (Załącz. 1j)).	23
Tab. 17. Podsumowanie kosztów porad specjalistycznych.	23
Tab. 18. Podsumowanie kosztów okresowej oceny skuteczności chemioterapii.	23
Tab. 19. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącz. 1b)).	23
Tab. 20. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania tomografii komputerowej.	24
Tab. 21. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania RTG klatki piersiowej. ..	24
Tab. 22. Koszt scyntygrafii całego ciała (układ kostny) (Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącz. 1b)).	25
Tab. 23. Podsumowanie oszacowania kosztu rocznego wykonania scyntygrafii kości.	25
.....	25

.....	25
.....	26
.....	26
Tab. 28. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne kategorie leczenia zgodnie z wynikami ankiety wśród ekspertów klinicznych (Ankieta 2024).....	27
Tab. 29. Koszt radioterapii paliatywnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).....	27
Tab. 30. Koszt radioterapii stereotaktycznej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 1d)).	27
Tab. 31. Koszt punkcji płynu z otrzewnej lub opłucnej (Zarządzenie 37/2024/DSOZ (Załącznik 5a)).....	27
.....	28
.....	28
.....	29
Tab. 35. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Nr 10/2024/DGL.....	29
.....	30
.....	31
Tab. 38. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	32
Tab. 39. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).....	33
Tab. 40. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2021 (Hospicjum 2021).	33
Tab. 41. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ [Załącznik 1]).	34
Tab. 42. Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu istniejącym.....	34
Tab. 43. Liczba pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu nowym.	35
Tab. 44. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	36
Tab. 45 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).....	38
Tab. 46 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).....	39
Tab. 47 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).	41
Tab. 48 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	42
Tab. 49 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).....	44

Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).....	45
Tab. 51 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS.	46
Tab. 52. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	52

Bibliografia

- AE 2024** [redacted] Fruquintinib (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2024
- AOTMiT 2016** [redacted] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2024** [redacted] Frukwentynib (Fruzaqla®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024
- ChPL Fruzaqla®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 13.08.2024]
- 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.
- 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
- NFZ 2023** NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 30.07.2024]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> [dostęp: 13.08.2024]
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Uchwała Rady NFZ** Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał: 2019 roku - Uchwała Nr 6/2020/III <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html>, 2020 roku - Uchwała Nr 5/2021/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html>, 2021 roku - Uchwała Nr 3/2022/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>, 2022 roku - Uchwała Nr 8/2023/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>, 2023 roku - Uchwała Nr 5/2024/IV <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> [dostęp: 13.08.2024]
- Ustawa refundacyjna** 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). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.

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/Zarządzenie-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 programu lekowego. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43239/Zarządzenie-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 programu lekowego. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43239/Zarządzenie-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/Zarządzenie-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/Zarządzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 31.07.2024]
Zarządzenie 57/2023/DSOZ (Załącznik 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/Zarządzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 31.07.2024]