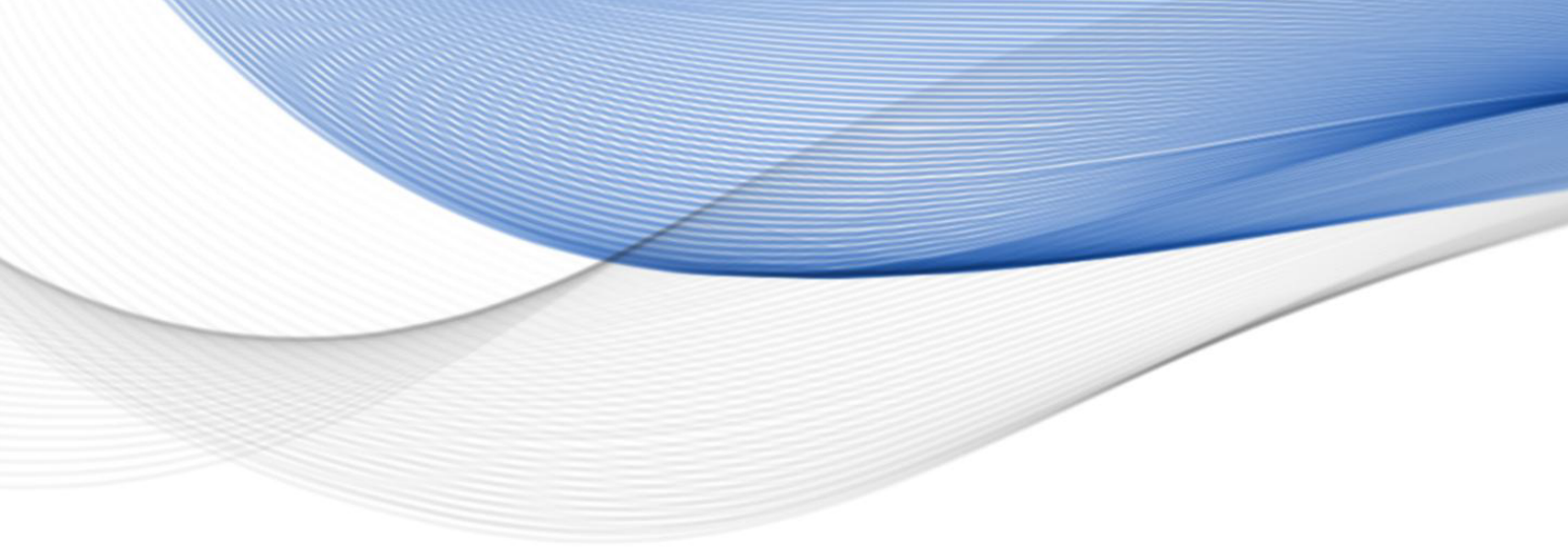




Enkorafenib (Braftovi[®]) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Analiza ekonomiczna

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pierre Fabre Group
Ul. Belwederska 20/22
00-762 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy.....	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Typ analizy ekonomicznej.....	10
1.4 Perspektywa.....	10
1.5 Populacja	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka.....	13
2.2 Opis modelu.....	13
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej	15
2.3.2 Ogólna metoda modelowania skuteczności	15
2.3.3 Czas do przerwania leczenia (BEACON)	17
2.3.4 Przeżycie wolne od progresji (BEACON).....	19
2.3.5 Całkowity czas przeżycia (BEACON)	21
2.3.6 Analiza przeżycia dla innych komparatorów (poza badaniem BEACON)	24
2.3.7 Leczenie kolejnych linii oraz opieka paliatywna (BSC)	34
2.4 Użyteczności	36
2.4.1 Jakość życia	36
2.4.2 Dekrementy użyteczności	36
2.5 Struktura zużycia zasobów i kosztów.....	36
2.5.1 Zdarzenia niepożądane	36
2.5.2 Koszty nabycia leków	40
2.5.3 Koszty podania leków.....	43
2.5.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	44
2.5.5 Koszty monitorowania leczenia i terapii nefarmakologicznej	49
2.5.6 Koszty końca życia	52
2.6 Zestawienie parametrów.....	53
2.7 Zakres analizy wrażliwości.....	53
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	53

2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
2.8	Walidacja modelu	56
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	56
2.8.2	Walidacja zewnętrzna	56
3	Wyniki	62
3.1	Porównanie vs FOLFIRI/FOLFOX	62
3.2	Porównanie vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	68
3.3	Porównanie vs FOLFIRI + aflibercept	75
3.4	Porównanie vs Triflurydyna + typiracyl	82
3.5	Porównanie vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	89
3.6	Porównanie vs Regorafenib	96
3.7	Porównanie vs Frukqwintynib	103
3.8	Cena wynikająca z art. 13.3	110
4	Ograniczenia	112
5	Dyskusja.....	114
6	Wnioski końcowe	115
Aneks 1. Przegląd użyteczności		116
	Metodyka przeglądu	116
	Wyniki przeglądu	117
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....		119
	Metodyka przeglądu	119
	Wyniki przeglądu	120
	Omówienie włączonych badań i wnioski	122
Aneks 3. Zestawienie parametrów		124
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....		128
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego		131
	Cel i zakres badania	131
	Metodyka	131
	Wyniki.....	131
	Ekspert I	131
	Ekspert II.....	133
	Ekspert III.....	136
	Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych.....	139
Aneks 6. Metodyka przeglądu wykonanego przez autorów modelu		140
Spis rysunków.....		142
Spis tabel		144
Bibliografia		147

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	brak danych
BIC	kryterium informacyjne Bayesa (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BRAFV600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (ze zamianą na kwas glutaminowy - E)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
FAS	pełna analiza (ang. <i>Full analysis set</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IRR	wskaźnik częstości zdarzeń (ang. <i>Incidence Rate Ratio</i>)
ITC	porównanie pośrednie (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MAIC	dopasowane pośrednie porównanie (ang. <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
n.d.	nie dotyczy
OR	całkowita odpowiedź (ang. <i>overall response</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
p	istotność statystyczna
PD	progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand 1</i>)
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową
PF	bez progresji choroby (ang. <i>progression-free</i>)
PFS	stan bez progresji choroby (ang. <i>progression-free state</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PP	po progresji choroby (ang. <i>post-progression</i>)
PS	stan progresji choroby (ang. <i>progressed state</i>)

PSM	model podzielonego przeżycia (ang. <i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)
RECIST v1.1.	międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1</i>)
RSS	instrumentu dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAS	analiza bezpieczeństwa (ang. <i>Safety analysis set</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

Metoda

W analizie założono finansowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W ramach analizy porównano koszty i efekty leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym produktem leczniczym Braftovi® w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®) z kosztami i efektami leczenia technologiami opcjonalnymi, tj.:

- FOLFIRI/FOLFOX,
- FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,
- triflurydyna + typiracyl,
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
- regorafenib,
- frukwintynib.

Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym, względem technologii opcjonalnych, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER). Dodatkowo przeprowadzono również analizę kosztów-konsekwencji, której wyniki wyrażono wskaźnikami CUR.

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych populacyjnych i kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano model analizy przeżycia z podziałem na stany (ang. *partitioned-survival analysis model*), w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: stan bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free state*), stan progresji choroby (PPS, ang. *progressed state*) i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem i podaniem leków, diagnostyką i opieką zdrowotną nad pacjentami, opieką terminalną oraz zdarzeniami niepożądanymi. Koszty szacowano w oparciu o dane z aktualnego obwieszczenia MZ, dane NFZ i dane dostępne w portalu IkarPro. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe, dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania enkorafenibu i cetuksymabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii) oraz ze względu na sposób finansowania substancji opcjonalnych (również refundacja w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii) wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka.

W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Kategoria	QALY	LY	Całkowite koszty [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/FOLFOX					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
FOLFIRI/FOLFOX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI + Aflibercept					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
FOLFIRI + Aflibercept	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs Triflurydyna + typiracyl					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Triflurydyna + typiracyl	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs Regorafenib					
Enkorafenib + cetuksymab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Regorafenib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Enkorafenib + cetuksymab vs Frukwentynib					

Enkorafenib + cetuksymab	■	■	■	■	■
Frukwentynib	■	■	■	■	■
Różnica	■	■	■	■	■

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*);
n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie enkorafenib+cetuksymab jest droższe od technologii opcjonalnych, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego schematu podziału ryzyka, w przypadku 3 z 7 analizowanych porównań uzyskano wartości ICUR poniżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), czyli są one kosztowo-efektywne. Wartość ICUR dla pozostałych komparatorów tylko nieznacznie przekraczają ww. próg opłacalności.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

1.2 Komparatory

Szczegółowy opis uwzględnionych technologii opcjonalnych przedstawiono w APD [APD Braftovi]. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:

- FOLFIRI/FOLFOX,
- FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,
- triflurydyna + typiracyl,
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab
- regorafenib
- frukwintynib.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ wszystkie powyżej wymienione terapie są stosowane aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. *deficient mismatch repair*) refundowana jest również terapia pembrolizumabem w monoterapii oraz wśród pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR, ang. *deficient mismatch repair*), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem terapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Dwa powyżej wymienione schematy nie stanowią technologii opcjonalnych dla wnioskowanej terapii ze względu na inną populację docelową. W związku z powyższym nie zostały one uwzględnione w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Dodatkowo przeprowadzono również analizę kosztów-konsekwencji, której wyniki wyrażono wskaźnikami CUR.

1.4 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania enkorafenibu i cetuksymabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia i terapii nefarmakologicznej] oraz ze względu na sposób finansowania substancji opcjonalnych (również refundacja w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.5 Populacja

W dostarczonym modelu ekonomicznym uwzględniono dorosłych pacjentów w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W podstawowym wariantcie model zakłada dożywotni horyzont czasowy. Został on w modelu zdefiniowany jako 30 lat. Model umożliwia elastyczne analizowanie różnych okresów oceny, krótszy horyzont czasowy (15 lat) został zastosowany w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Takie podejście pozwala na pełniejsze odzwierciedlenie potencjalnych różnic zarówno w wynikach zdrowotnych, jak i kosztach związanych z alternatywnymi strategiami terapeutycznymi. Zaleca się, aby w scenariuszu bazowym zastosować długoterminowy horyzont czasowy obejmujący 30 lat, co pozwala na kompleksowe uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów oraz korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV , ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{(-T)}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Braftovi® w skojarzeniu z Erbitux® nie jest obecnie refundowany. Jednocześnie terapia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem jest w Polsce dostępna w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8).

Analiza kliniczna wykazała wyższość enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1213.0, Enkorafenib). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko enkorafenib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy.

Zgodnie z informacją od zleceniodawcy zaproponowana we wniosku cena zbytu netto enkorafenibu będzie tożsama z ceną enkorafenibu widniejącą na aktualnym obwieszczeniu MZ.

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji enkorafenibu przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Ceny preparatów Braftovi®.

Kategoria	Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki
Cena zbytu netto [PLN]	5 700,23
Urzędowa cena zbytu [PLN]	6 156,25
Cena hurtowa brutto [PLN]	6 525,62

Kategoria	Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki
Cena detaliczna [PLN]	n.d.
Wysokość limitu finansowania [PLN]	6 525,62
Odpłatność	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00
Koszt NFZ [PLN]	6 525,62

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Braftovi®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023 r. (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 244 821 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „CE Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel). W celu obliczenia cen progowych wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej bazujące na poleceniu „szukaj wyniku”.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji.

Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Podejście to dzieli przeżywalność całkowitą, czas do wystąpienia progresji choroby i przeżywalność po wystąpieniu progresji. Wyniki wykorzystano jako PFS i OS, które są powszechnymi punktami końcowymi w kluczowych badaniach klinicznych dotyczących zaawansowanego raka. Koszty i wagi użyteczności dla każdego stanu zdrowia mnożone są przez czas potrzebny do uzyskania ogólnych wyników (koszty, lata życia i lata życia skorygowane o jakość). W przeciwieństwie do modelu Markowa, w którym wymagane są prawdopodobieństwa przejścia między dowolnymi dwoma stanami zdrowia, model PSM bezpośrednio szacuje odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym. W rezultacie zastosowanie PSM ma tę zaletę, że umożliwia bezpośrednie wykorzystanie danych dotyczących PFS i OS z całego badania bez konieczności oddzielnego szacowania prawdopodobieństw przejścia.

W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie BEACON, w którym wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L.

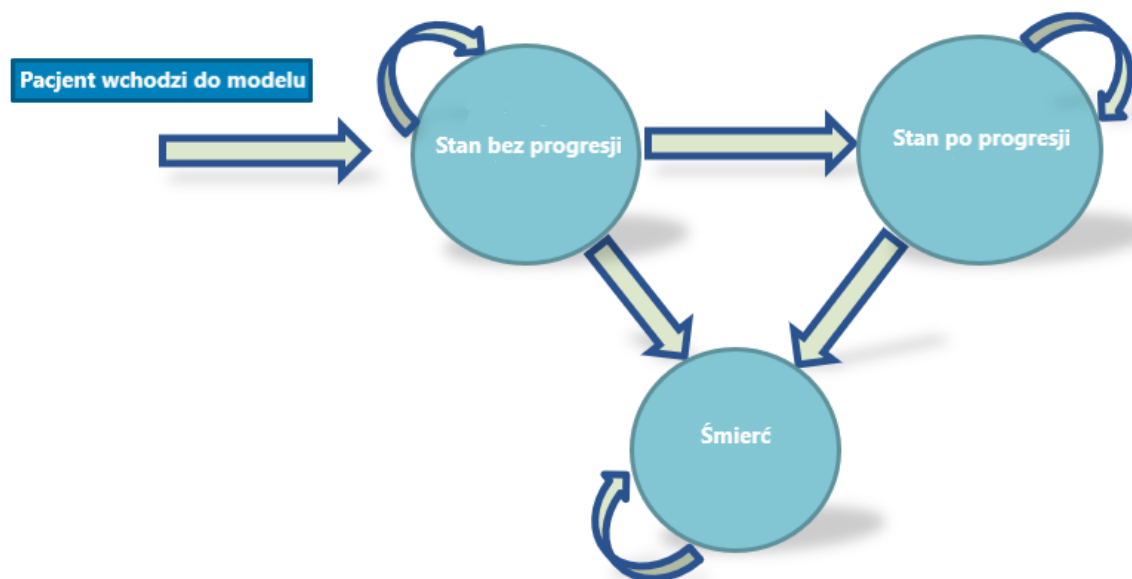
W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane z aktualnego obwieszczenia MZ. W przypadku wariantu z RSS, wykorzystano dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane NFZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

2.2 Opis modelu

Model obejmował trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia, które zdefiniowano w następujący sposób:

- stan bez progresji choroby (PF) był stanem zdrowia wyjściowym i definiowano go jako czas od rozpoczęcia stosowania schematu leczenia do progresji choroby lub zgonu,
- stan po progresji choroby (PP) (lub stan progresji choroby (PD)), który obejmował czas od pierwszej progresji choroby do zgonu,
- zgon.

Rys. 1 Struktura modelu.



W tym modelu progresję zdefiniowano tak samo jak w badaniu BEACON CRC, stosując wskaźnik IRR zgodnie z kryterium RECIST (*Response Evaluation in Solid Tumours*) V1.1.

Prawdopodobieństwo, że pacjenci będą znajdować się w danym stanie zdrowia w dowolnym momencie, obliczono za pomocą metod opisanych poniżej:

- PF: prawdopodobieństwo, że pacjent nie osiągnął jeszcze progresji choroby i nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS,
- PP: (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS) - (prawdopodobieństwo, że pacjent nie osiągnął jeszcze progresji choroby i nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS),
- Śmierć: 1 - (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS).

Krzywa OS została wykorzystana do oszacowania odsetka osób z kohorty żyjących w danym okresie i została ekstrapolowana poza dostępne dane, aby spełnić wymóg modelowania w perspektywie całego życia. Obszar pod ekstrapolowaną krzywą OS dostarczył oszacowania średniej długości życia. Ponadto dla każdego stanu zdrowia przypisano konkretną wagę korekty kosztów i jakości życia (tj. użyteczność) w każdym okresie, aby obliczyć skumulowane koszty i skumulowane lata życia skorygowane o jakość w horyzoncie czasowym modelu.

Cykl został ustalony na jeden miesiąc ($365 \text{ dni} / 12 \text{ miesięcy} = 30,42 \text{ dnia na miesiąc}$), co jest wystarczające do uwzględnienia zmian w stanach zdrowia w modelu lub strategiach leczenia, a jednocześnie niezbyt krótkie, aby nie pogarszać efektywności obliczeniowej. Ponadto, ponieważ punkty końcowe badania uwzględnione w modelu opierały się na obserwacji pacjentów, u których zdarzenie wystąpiło pod koniec miesiąca, zastosowano korektę połowy cyklu w celu kontrolowania niepewności związanej z momentem wystąpienia zdarzeń.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej

W analizowanym modelu ekonomicznym uwzględniono dane demograficzne raportowane dla pacjentów zakwalifikowanych do badania BEACON CRC – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.

Kategoria	Wartości
Wiek (SD) [lata]	59,3 (11,80)
Wzrost (SD) [m]	167,63 (10,09)
Masa ciała (SD) [kg]	70,72 (16,57)
Powierzchnia ciała [m ²]	1,81
Odsetek mężczyzn [%]	47,2%

kg - kilogram; m - metr; m² - metr kwadratowy; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

2.3.2 Ogólna metoda modelowania skuteczności

Parametry skuteczności modelu w analizach zostały oszacowane przy użyciu danych z badania BEACON dotyczących poszczególnych pacjentów w odniesieniu do OS, PFS i czasu do przerwania leczenia (TTD). Parametry te zostały uwzględnione w modelu dla całej populacji badanej. Parametry skuteczności modelu są zdefiniowane w Tab. 4.

Tab. 4. Definicja punktów końcowych skuteczności przeżycia i zestaw danych objętych analizą.

Punkt końcowy	Analiza	Definicja
OS	Pełna analiza (FAS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
PFS	Pełna analiza (FAS)	Czas od randomizacji do udokumentowanego postępu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
TTD	Analiza bezpieczeństwa (SAS)	Czas od pierwszej dawki do ostatniej ekspozycji na leczenie

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*); FAS - pełna analiza (ang. *Full analysis set*); SAS - analiza bezpieczeństwa (ang. *Safety analysis set*).

Modelowanie przeżywalności opierało się na danych dotyczących OS i PFS z populacji FAS badania BEACON, natomiast TTD uzyskano z populacji SAS i wykorzystano do określenia kosztów związanych z leczeniem pierwotnym.

Badania kliniczne zidentyfikowane w ramach systematycznego przeglądu literatury (SLR) zostały wykorzystane do pozyskania danych dotyczących skuteczności dla terapii porównawczych, które nie były uwzględnione w badaniu BEACON (szczegółowy opis uwzględnionych badań przedstawiono w rozdziale 2.3.6.

Dane dotyczące działań niepożądanych (AE) oraz względnej intensywności dawki (RDI) dla komparatorów uwzględniono na podstawie danych raportowanych w badaniach

rejestracyjnych – dane z badań rejestracyjnych wymienionych w ChPL poszczególnych leków. W przeciwieństwie do skuteczności, dane dotyczące bezpieczeństwa nie wymagały formalnego porównania pośredniego, lecz mogły zostać bezpośrednio wykorzystane jako odrębne parametry modelu dla każdej technologii. Dane z zakresu bezpieczeństwa wpływają jedynie na dane kosztowe.

Poniżej podsumowano dane wykorzystane w modelu:

- Dane dotyczące działań niepożądanych (AE) oraz względnej intensywności dawki (RDI) dla ramienia FOLFIRI/FOLFOX uzyskano z badania RAISE. Skuteczność tego schematu leczenia przyjęto na podstawie danych z przeprowadzonego porównania pośredniego-3 (dane opisane w rozdziale 2.3.6).
- Z kolei badanie FIRE-3 posłużyło do pozyskania danych dotyczących działań niepożądanych u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem. Brak danych dotyczących RDI spowodował konieczność wykorzystania informacji z ramienia kontrolnego badania BEACON CRC. Skuteczność FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem przyjęto na podstawie wyników badania FIRE-3 (dane opisane w rozdziale 2.3.6).
- W przypadku schematu FOLFIRI + aflibercept założono, że skuteczność oraz RDI są tożsame z tymi dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjęto za badaniem Van Cutsem 2012.
- Skuteczność leczenia schematem triflurydyna + typiracyl zrównano ze skutecznością FOLFIRI/FOLFOX, a dane o RDI i zdarzeniach niepożądanych przyjęto zgodnie z badaniem SUNLIGHT.
- W przypadku leczenia triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab wartości dla RDI i AE również pochodzą z SUNLIGHT, lecz skuteczność założono tożsamą ze schematem FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab.
- Skuteczność leczenia regorafenibem przyjęto za równą tej dla FOLFIRI/FOLFOX, a dane dotyczące RDI i AE zaczerpnięto z badania CORRECT.
- Skuteczność leczenia frukwintynibem przyjęto za równą tej dla FOLFIRI/FOLFOX, a dane dotyczące RDI i AE zaczerpnięto z badania FRESCO-2.

Ponadto, ze względu na brak danych dotyczących czasu do zakończenia leczenia (TTD) dla terapii porównawczych, zastosowano dane PFS jako zastępnik czasu trwania leczenia.

Ze względu na horyzont czasowy modelu obejmujący całe życie pacjenta, dane dotyczące PFS i OS wymagały ekstrapolacji poza czas trwania badania BEACON, aby oszacować pełną korzyść przeżyciową. Do ekstrapolacji wyników na dłuższy okres powszechnie stosuje się parametryczne modele statystyczne. W modelu przedstawionym w niniejszym raporcie implementacja modeli parametrycznych została oparta na rekomendacjach zawartych w dokumencie NICE Decision Support Unit Technical Support Document 14 [DSU TSD 14]. W celu modelowania prawdopodobieństwa OS, PFS i TTD w każdym cyklu (miesiącu) modelu dopasowano krzywe przeżycia do indywidualnych danych pacjentów z badania BEACON, a także ekstrapolowano współczynniki hazardu (HR) na podstawie literatury dotyczącej innych terapii porównawczych. W ramach planu statystycznego testowano różne modele

parametryczne, aby znaleźć najlepiej dopasowany model, wykorzystując wyniki badania BEACON CRC dla terapii z enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem oraz schematów FOLFIRI lub irynotekanu z cetuksymabem. Następnie wygenerowano różne modele parametryczne, korzystając z odtworzonych danych Kaplana-Meiera (KM) w programie SAS lub w R z wykorzystaniem pakietów „*survival*” (dla rozkładów Weibulla, wykładniczego, log-logistycznego i log-normalnego) oraz „*flexsurv*” (dla rozkładów gamma i Gomperta). Następnie wyodrębniono niezbędne parametry w celu odtworzenia modeli parametrycznych w programie Microsoft Excel® 2013.

Wytyczne NICE sugerują trzy sposoby porównywania dopasowania różnych modeli do danych przeżycia w celu określenia najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego do krzywych Kaplana-Meiera (KM):

- ocena wizualna (porównanie dopasowanych rozkładów do krzywych KM z badania w celu oceny ogólnego stopnia dopasowania) oraz ocena zgodności klinicznej,
- wykresy komplementarne log-log,
- testy statystyczne oparte na kryterium informacyjnym Akaike (AIC) oraz bayesowskim kryterium informacyjnym (BIC).

Chociaż wyniki dla przypadku bazowego zostały przedstawione na podstawie najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, model umożliwia użytkownikowi również analizę innych modeli parametrycznych w ramach analizy scenariuszowej. Jednakże, ponieważ ekstrapolacje były zbliżone do krzywych Kaplana-Meiera, zwłaszcza na początku przebiegu krzywej, uznano, że najbardziej odpowiednie są ekstrapolacje jednoczęściowe i w konsekwencji tylko one zostały ocenione.

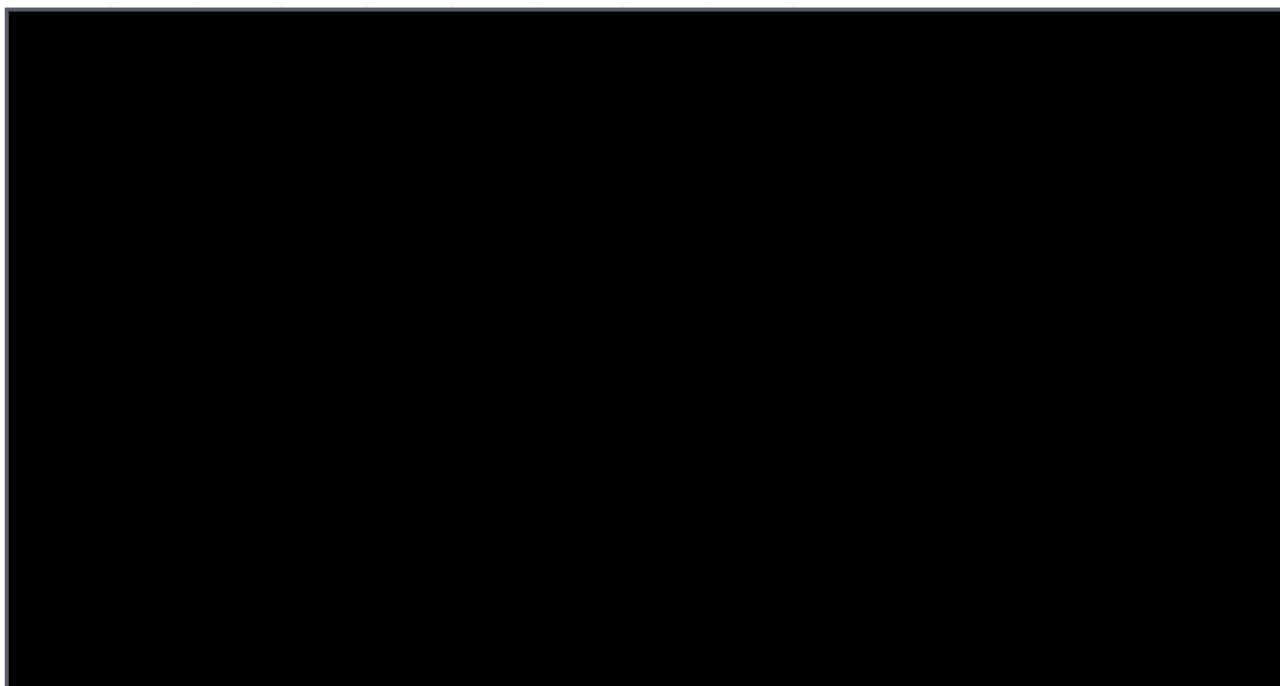
Ponieważ w analizie uwzględniono całą populację badania BEACON CRC, do wszystkich przeprowadzonych analiz rekomendowano stosowanie modeli nieuwzględniających korekt (*unadjusted*), które dostarczają pojedynczego podsumowania, w którym wszystkie kowariaty są ustawione na wartości średnie w danych, co odzwierciedla przeciętne przeżycie populacji, jako reprezentatywnych dla przeciętnego przeżycia.

2.3.3 Czas do przerwania leczenia (BEACON)

Pacjenci w badaniu BEACON CRC mogli przerwać leczenie w dowolnym momencie z różnych przyczyn, takich jak działania niepożądane (AE), progresja choroby, decyzja badacza lub preferencja pacjenta. Po progresji choroby pacjenci mogli również kontynuować terapię enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem, jeśli - zdaniem badacza - istniały dla nich oczekiwane korzyści kliniczne. Dlatego, zamiast zakładać zakończenie leczenia w momencie progresji choroby, analizowano czas do zakończenia leczenia (TTD), aby lepiej oszacować rzeczywisty czas trwania terapii i tym samym uchwycić najdokładniejsze koszty związane z leczeniem podstawowym. Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla TTD w ramieniu z enkorafenibem i cetuksymabem zostały przedstawione w niniejszej sekcji.

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem w odniesieniu do TTD przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2 Ekstrapolacja TTD dla enkorafenibu+cetuksymab - rozkłady standardowe.



W Tab. 5 przedstawiono wyniki dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem.

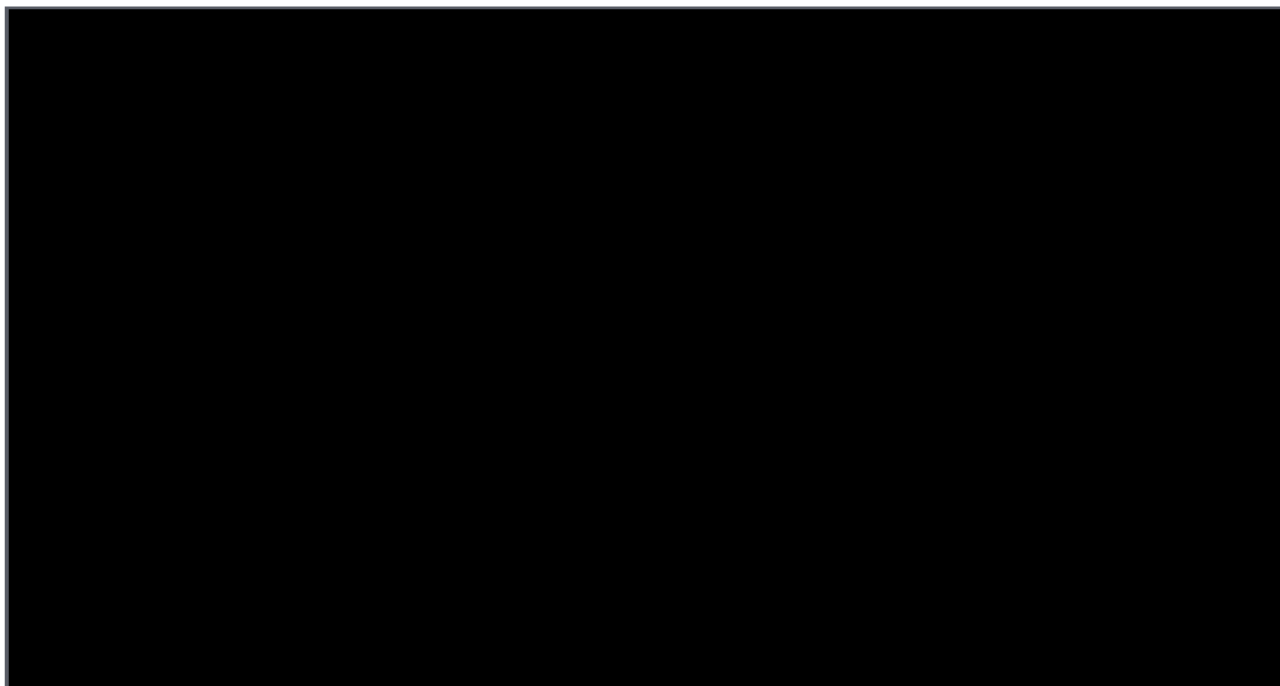
Tab. 5. AIC/BIC TTD - ekstrapolacja enkorafenibu z cetuksymabem.

Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	1 283,2	1 286,56
Weibulla	1 283,94	1 290,21
Gompertza	1 283,48	1 290,21
Log-logistyczna	1 272,25	1 278,98
Logarytmiczny normlany	1 292,48	1 299,21
Gamma	1 275,42	1 285,52

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla ramienia kontrolnego w odniesieniu do TTD przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3 Ekstrapolacja TTD dla ramienia kontrolnego - rozkłady standardowe.



W Tab. 6 przedstawiono wyniki dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD dla ramienia kontrolnego.

Tab. 6 AIC/BIC TTD - ekstrapolacja ramienia kontrolnego.

Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	748,11	751,33
Weibulla	754,75	752,18
Gompertza	733,96	740,39
Log-logistyczna	728,5	734,93
Logarytmiczny normalny	737,95	744,38
Gamma	733,36	743

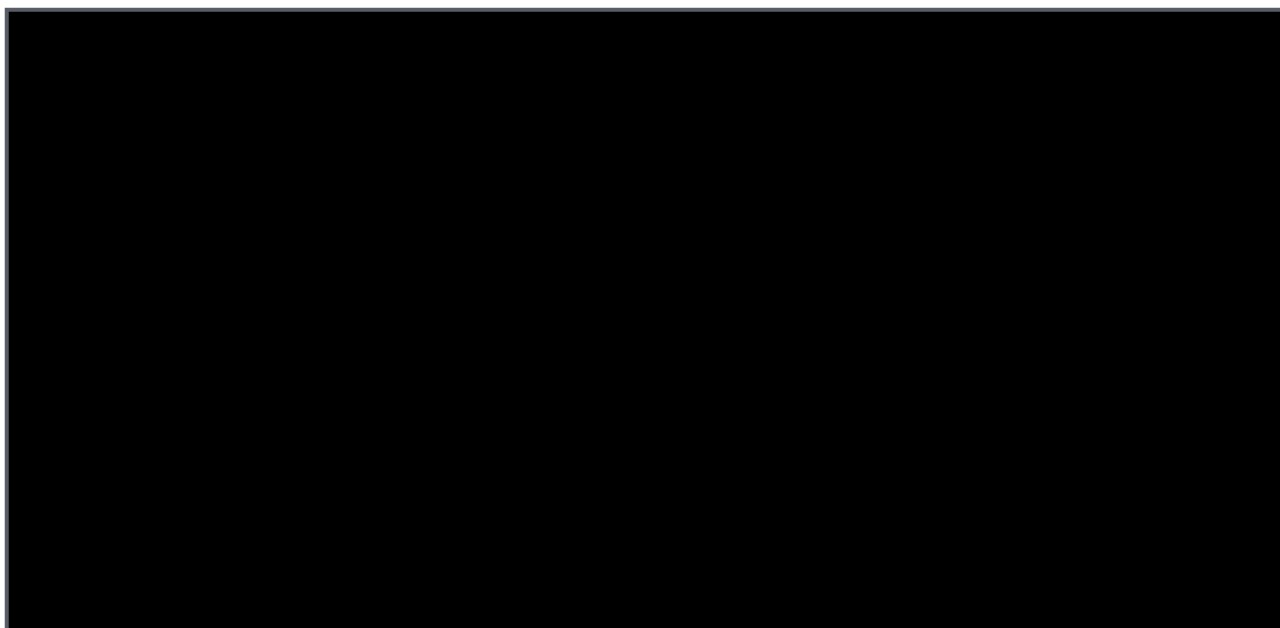
AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Podsumowując, na podstawie kryteriów wyboru modelu (wartości AIC i BIC) oraz wizualnej oceny dopasowania, zalecono modele log-logistyczne dla enkorafenibu z cetuximabem i ramienia kontrolnego.

2.3.4 Przeżycie wolne od progresji (BEACON)

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem dla PFS przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4 Ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem.



W Tab. 7 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji PFS dla enkorafenibu z cetuksymabem.

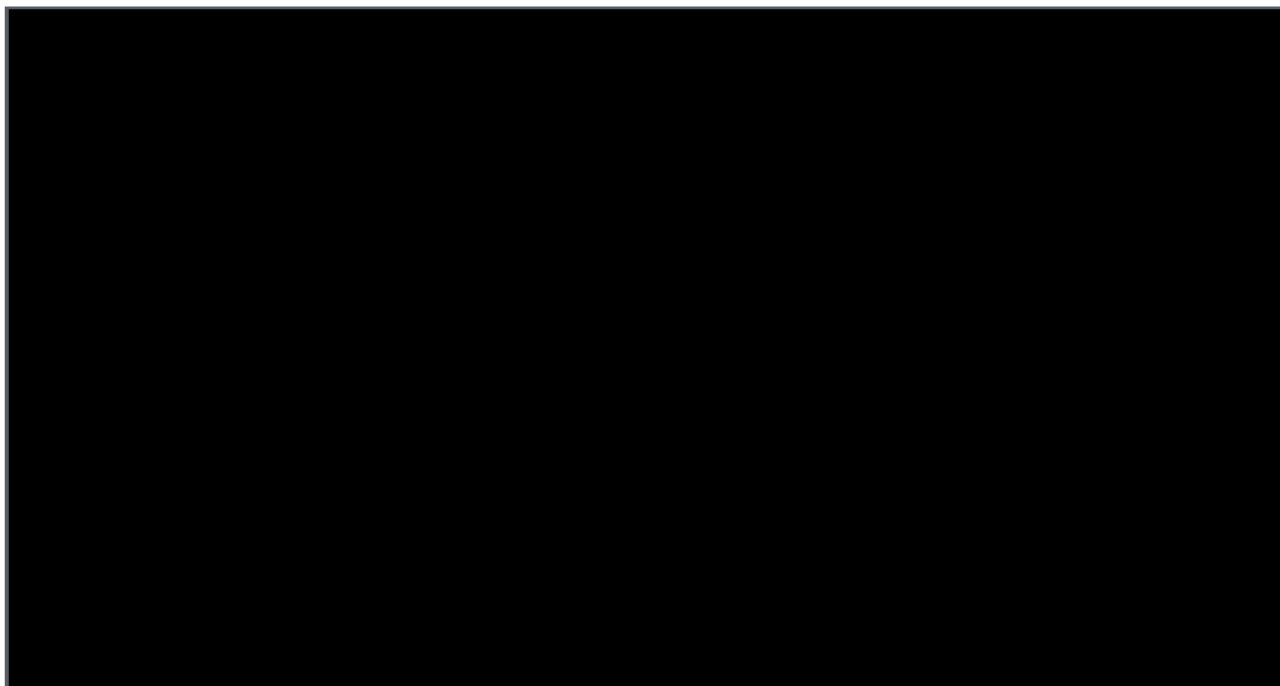
Tab. 7. AIC/BIC PFS - ekstrapolacja enkorafenibu z cetuksymabem.

Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	1 072,7	1 076,09
Weibulla	1 068,28	1 075,06
Gompertza	1 073,23	1 080,02
Log-logistyczna	1 028,11	1 034,89
Logarytmiczny normalny	1 033,51	1 040,29
Gamma	1 035,38	1 045,56

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla ramienia kontrolnego dla PFS przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5 Ekstrapolacja PFS dla ramienia kontrolnego.



W Tab. 8 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji PFS dla ramienia kontrolnego.

Tab. 8 AIC/BIC PFS - ekstrapolacja ramienia kontrolnego.

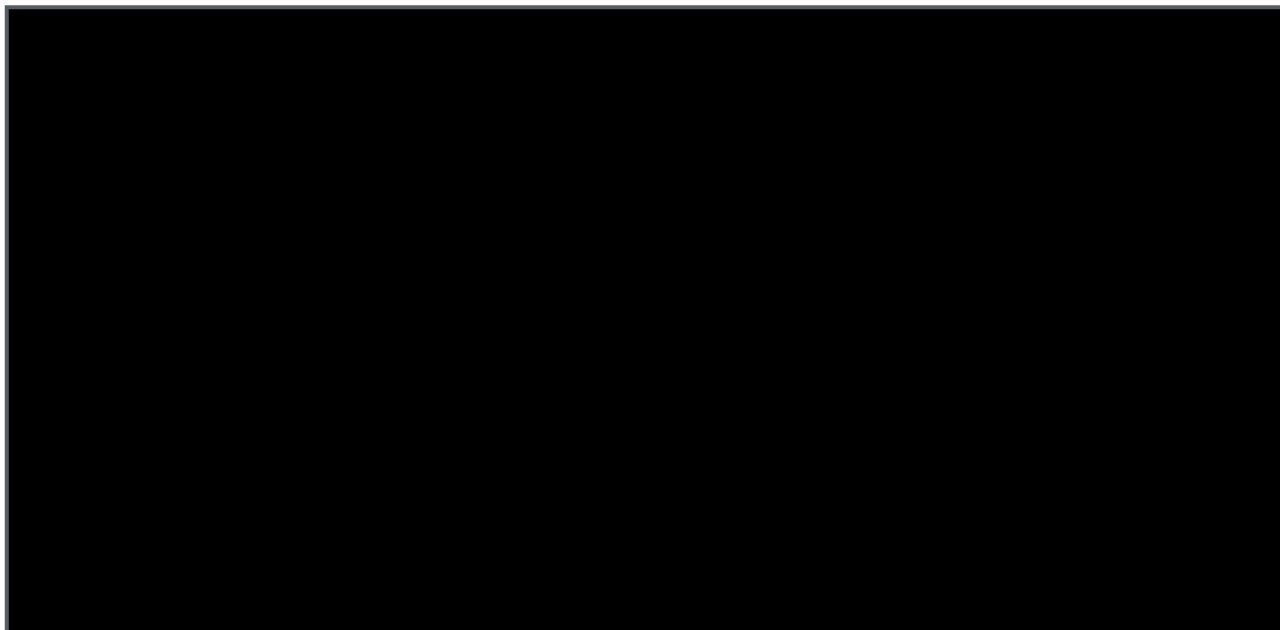
Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	675,21	678,61
Weibulla	676,26	683,05
Gompertza	667,71	674,51
Log-logistyczna	616,27	623,06
Logarytmiczny normalny	630,81	637,61
Gamma	632,35	642,54

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

2.3.5 Całkowity czas przeżycia (BEACON)

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem dla OS przedstawiono na Rys. 6.

Rys. 6 Ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem.



W Tab. 9 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji OS.

Tab. 9. AIC/BIC OS - ekstrapolacja dla enkorafenibu z cetuksymabem.

Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	1 480,25	1 483,64
Weibulla	1 482,23	1 489,01
Gompertza	1 477,13	1 483,92
Log-logistyczna	1 456,39	1 463,18
Logarytmiczny normalny	1 460,33	1 467,11
Gamma	1 462	1 472,18

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla ramienia kontrolnego dla OS przedstawiono na Rys. 7.

Rys. 7 Ekstrapolacja OS dla ramienia kontrolnego.



W Tab. 10 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji OS.

Tab. 10 AIC/BIC OS - ekstrapolacja dla ramienia kontrolnego.

Dystrubucja	AIC	BIC
Wykładnicza	1 339,6	1 342,99
Weibulla	1 341,27	1 348,07
Gompertza	1 338,23	1 345,03
Log-logistyczna	1 323,99	1 330,78
Logarytmiczny normalny	1 336,06	1 342,85
Gamma	1 329,22	1 339,41

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

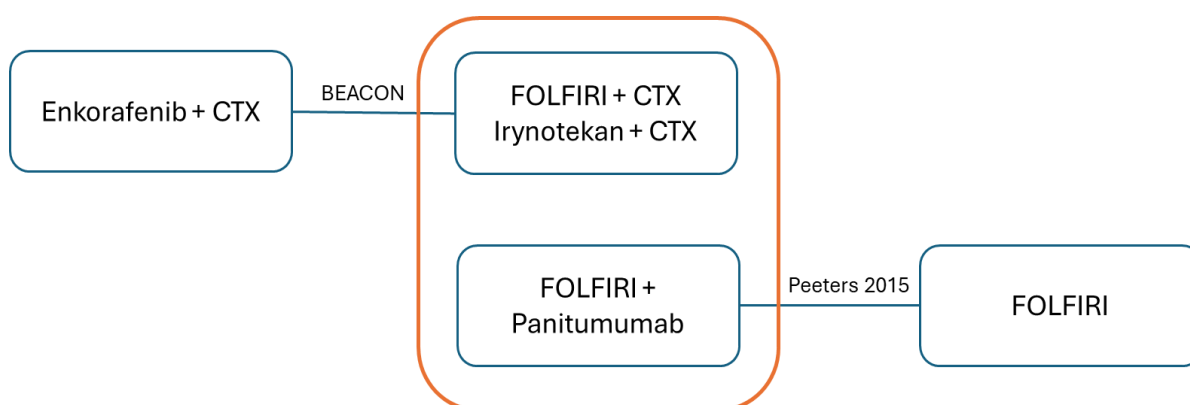
Aby określić modele optymalne do wykorzystania, zidentyfikowano modele parametryczne o najniższej wartości AIC/BIC. We wszystkich analizowanych terapiach, zarówno dla OS, jak i PFS, modelem optymalnym okazał się model log-logistyczny.

Dopasowania modeli zostały zwalidowane przez ekspertów onkologicznych na podstawie oceny wizualnej. Eksperci stwierdzili, że modele parametryczne log-logistyczny i Weibulla dostarczają wiarygodnych oszacowań długoterminowego przeżycia; opinie były jednak podzielone i część ekspertów wskazywała, że model Weibulla może generować potencjalnie konserwatywne, choć nadal prawdopodobne, oszacowania przeżycia, biorąc pod uwagę gorsze rokowanie u pacjentów z mutacją BRAF. Jednakże, ponieważ model parametryczny log-logistyczny miał najniższe wartości AIC i BIC we wszystkich ramionach leczenia BEACON, został on wybrany do analizy podstawowej (*base-case analysis*).

W modelu uwzględniono również tabele trwania życia, aby sprawdzić, czy ryzyko zgonu pacjentów z badania BEACON nie było niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej. W każdym cyklu natychmiastowe ryzyko zgonu wynikające z ekstrapolacji OS porównywano zatem z natychmiastowym ryzykiem śmiertelności w populacji ogólnej, które stosowano w przypadku, gdy było ono wyższe niż wskaźnik śmiertelności modelowanych pacjentów. Dane dotyczące śmiertelności populacji ogólnej Polski z 2024 roku zostały pozyskane z tablic trwania życia opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [GUS 2024].

Porównanie z FOLFIRI

Rys. 8. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego vs FOLFIRI.



24

Tab. 11 Wyniki grupowej analizy pośredniej: enkorafenib z cetuksymabem w porównaniu z FOLFIRI.

Interwencja	ITC HR (95% CI)		ITC HR (95% CI)	
	OS	PFS	OS	PFS
Enkorafenib + cetuksymab	0,39 (0,19, 0,81)	0,30 (0,13, 0,66)	komparator	komparator
FOLFIRI	komparator	komparator	2,57 (1,25, 5,29)	3,36 (1,51, 7,49)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ITC - analiza pośredniego porównania leczenia; OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*);

† Wyniki przedstawiono w obu kierunkach dla łatwiejszej interpretacji (z FOLFIRI jako komparatorem - dla porównania z wynikami badania BEACON CRC, oraz z enkorafenibem z cetuksymabem jako komparatorem - na potrzeby zastosowania w modelu efektywności kosztowej).

Należy podkreślić, że spośród wszystkich komparatorów uwzględnionych w analizie ekonomicznej, jedynie dla schematu FOLFIRI możliwe było przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego w populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, tj. pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E leczonych w drugiej i kolejnych liniach terapii.

W przypadku pozostałych technologii alternatywnych finansowanych w polskiej praktyce klinicznej (m.in. FOLFOX, schematy zawierające inhibitor VEGF, triflurydyna + tipiracyl, regorafenib) nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria umożliwiające wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego w populacji BRAF V600E. Brak dostępnych danych klinicznych wynika przede wszystkim z ograniczonego raportowania wyników podgrupowych dla pacjentów z mutacją BRAF w badaniach rejestracyjnych oraz niewielkiej liczebności tej populacji w większości RCT.

Porównanie z FOLFOX, triflurydyną + tipiracylem, regorafenibem oraz frukwintynibem

Dla komparatorów takich jak FOLFOX, triflurydyna + tipiracyl oraz regorafenib nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E w drugiej i kolejnych liniach leczenia.

W związku z brakiem adekwatnych danych klinicznych przyjęto konserwatywne założenie, że skuteczność tych terapii jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI, dla którego dostępne było formalne ITC. Podejście to zostało zastosowane wyłącznie w celu umożliwienia przeprowadzenia modelowania ekonomicznego w warunkach braku danych klinicznych i należy je interpretować jako scenariusz obarczony niepewnością.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyjaśnienie w zakresie przyjętych założeń:

- Założenie dla schematu FOLFOX:

W bezpośrednim badaniu randomizowanym porównującym schematy FOLFIRI vs FOLFOX4 u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego nie wykazano istotnych różnic w skuteczności klinicznej, zarówno w zakresie czasu do progresji choroby (TTP: 7 vs 7 miesięcy), jak i przeżycia całkowitego (OS: 14 vs 15 miesięcy, różnice nieistotne statystycznie) [Colucci 2005]. Podobnie, w badaniu sekwencyjnym GERCOR kolejność zastosowania schematów opartych na irinotekanie i oksaliplatynie (FOLFIRI→FOLFOX6 vs FOLFOX6→FOLFIRI) nie wpływała na przeżycie całkowite (mediana OS: 21,5 vs 20,6 miesiąca; p=0,99) [GERCOR]. Wyniki te wskazują, że oba

schematy chemioterapii stanowią porównywalne opcje terapeutyczne, a wybór schematu zależy głównie od profilu toksyczności i czynników klinicznych. Powyższe potwierdza zasadność przyjętego w modelu ekonomicznym założenia o równoważnej skuteczności schematów FOLFIRI i FOLFOX, w związku z czym skuteczność przypisana w analizie dla FOLFIRI może zostać uznana za adekwatne przybliżenie skuteczności schematu FOLFOX.

- Założenie dla schematów: triflurydyna + tipiracyl, regorafenib i frukwintynib:

W warunkach braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie skuteczności regorafenibu, triflurydyny + tipiracylu oraz frukwintynibu w populacji pacjentów z mutacją BRAF V600E w 2+ linii leczenia, w modelu ekonomicznym przyjęto założenie równoważności skuteczności tych komparatorów względem FOLFIRI.

W badaniu Peeters 2010 (II linia mCRC) mediana OS dla ramienia FOLFIRI wynosiła 12,5 miesiąca, a mediana PFS 3,9 miesiąca. Dla porównania, w badaniach rejestracyjnych terapii stosowanych głównie w późniejszych liniach leczenia - regorafenibu (CORRECT), triflurydyny + tipiracylu (RECOURSE) oraz frukwintynibu (FRESCO-2) - mediany OS wynosiły odpowiednio 6,4; 7,1 oraz 7,4 miesiąca, przy medianach PFS rzędu 1,9; 2,0 oraz 3,7 miesiąca.

Należy podkreślić, że powyższe wartości pochodzą z badań prowadzonych w różnych populacjach i liniach leczenia, dlatego nie stanowią bezpośredniego porównania skuteczności pomiędzy tymi terapiami. Zestawienie to ma charakter wyłącznie kontekstowy i służy zobrazowaniu skali bezwzględnych korzyści klinicznych obserwowanych w badaniach rejestracyjnych.

W związku z ograniczonymi bezwzględnymi korzyściami klinicznymi obserwowanymi dla tych terapii oraz brakiem danych specyficznych dla populacji BRAF V600E, przyjęcie skuteczności tych komparatorów na poziomie FOLFIRI należy interpretować jako konserwatywne założenie modelowe, potencjalnie zawyżające efekty zdrowotne przypisane komparatorom.

Porównanie z terapiami zawierającymi inhibitor VEGF (bewacyzumab, aflibercept)

W przypadku porównania z terapią zawierającą inhibitor VEGF, zgodnie z danymi przedstawionymi w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnego badania, które spełniłoby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Autorzy modelu ekonomicznego zastosowali szersze kryteria włączenia, tj. uwzględnili badania, które oceniały terapię inhibitorem VEGF w I linii leczenia (wniosek dotyczy 2+ linii leczenia) w populacji pacjentów z mutacją KRAS-wt (wnioskowaną populację stanowi mutacja BRAF V600E). Przy uwzględnieniu szerszych kryteriów włączenia zidentyfikowano 7 publikacji opisujących 5 badań klinicznych porównujących chemioterapię z cetuksymabem z chemioterapią z bewacyzumabem. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego chemioterapię z cetuksymabem z chemioterapią z afliberceptem.

Metodyka przeglądu wykonanego przez autorów modelu podsumowano w aneksie 6.

We wszystkich badaniach porównywano chemioterapię (FOLFOX, FOLFIRI lub FOLFOXIRI) z cetuksymabem z tym samym schematem chemioterapii z bewacyzumabem. Wśród zidentyfikowanych RCT tylko jedno badanie (FIRE-3), przeprowadzone u 592 pacjentów

z KRAS-WT leczonych w pierwszej linii, osiągnęło statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego w ramieniu z cetuksymabem w porównaniu z ramieniem z bewacyzumabem (HR = 0,7 (0,62; 0,96), p = 0,017). Retrospektywna analiza tego badania w podgrupie pacjentów z mutacją BRAF w pierwszej linii leczenia (48 pacjentów) wykazała przewagę liczbową dla FOLFIRI + cetuksymab (OS; HR 0,79; p = 0,45). Pozostałe pięć publikacji nie wykazało statystycznie istotnych różnic ani w przeżyciu całkowitym, ani w PFS.

Wśród zidentyfikowanych badań porównujących cetuksymab z bewacyzumabem badanie FIRE-3 oraz Venook 2017 charakteryzowały się największą liczebnością próby. Badanie FIRE-3, za autorami modelu, zostało wybrane jako główne źródło danych do modelu ekonomicznego ze względu na istotną statystycznie różnicę w OS (Nie wykorzystano danych dla pacjentów z mutacją BRAF z badania FIRE-3¹, ze względu na fakt, że pochodzą one z analizy post-hoc, która z definicji ma charakter eksploracyjny i nie była pierwotnie zaplanowana w protokole badania. Analizy post-hoc cechują się niższą wiarygodnością metodologiczną w porównaniu z analizami zaplanowanymi a priori, w szczególności ze względu na brak mocy statystycznej dla ocenianych podgrup). Pozostałe badania nie wykazywały istotnych różnic w OS/PFS. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego założono równoważności skuteczności FOLFIRI z bewacyzumabem oraz ramienia kontrolnego badania BEACON.

Dane ze zidentyfikowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) pacjentów wśród zidentyfikowanych badań RCT porównujących cetuksymab z bewacyzumabem.

Badanie	Liczba pacjentów	Linia leczenia/ mutacja	PFS			OS		
			Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p	Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p
Heinemann 2014 (FIRE-3)								
FOLFIRI + Cetuksymab	297	1 linia KRAS-WT	10,0 (8,8-10,8)	1,06 (0,88-1,26)	p=0,55	28,7 (24,0-36,6)	0,7, (0,62-0,96)	p=0,017
FOLFIRI + Bewacyzumab (ramie porównawcze)	295	1 linia KRAS-WT	10,3 (9,8-11,3)			25 (22,7-27,6)		
Stintzing 2017 (analiza post-hoc do FIRE-3)								
FOLFIRI + Cetuksymab	23	1 linia BRAF-MT	6,6 (2,5-8-8)		p=0,56	12,3 (5,5-23,8)	0,79 (0,43-1,46)	p=0,45

¹ Danych raportowanych dla pacjentów z mutacją BRAF nie wykorzystano w ramach analizy podstawowej, ze względu na fakt, że pochodzą one z analizy post-hoc. Analizy post hoc stanowią dane o mniejszej wiarygodności. W publikacji Stintzing 2017 (analiza post-hoc do badania FIRE-3) retrospektywnie analizowano dane jedynie dla podzbioru pacjentów, u których dostępny był materiał nowotworowy umożliwiający oznaczenie statusu BRAF (n=488), podczas gdy pierwotna populacja ITT obejmowała 592 pacjentów. Dodatkowo liczebność podgrupy pacjentów z mutacją BRAF była bardzo ograniczona (n=48), co skutkowało szerokimi przedziałami ufności i brakiem istotności statystycznej estymowanych współczynników hazardu.

Badanie	Liczba pacjentów	Linia leczenia/ mutacja	PFS			OS		
			Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p	Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p
FOLFIRI + Bewacyzumab (ramie porównawcze)	25	1 linia BRAF-MT	6,6 (4,3-7,8)	0,84 (0,47-1,51)		13,7 (7,8-19,5)		
Venook 2017								
FOLFOX6 lub FOLFIRI + Cetuksymab	578	1 linia KRAS-WT	10,5 (NR)	0,95 (0,84-1,08)	p=0,45	30,0 (NR)	0,88 (0,77-1,01)	P=0,08
FOLFOX6 lub FOLFIRI + Bewacyzumab (ramie porównawcze)	559	1 linia KRAS-WT	10,6 (NR)			29,0 (NR)		
Bennouna 2019								
mFOLFOX6 lub FOLFIRI + Cetuksymab (ramie porównawcze)	55	2 linia KRAS-WT	5,6 (4,2-6,5)	0,71 (0,50-1,02)	p=0,06	10,4 (7,0-16,2)	0,69 (0,46-1,04)	p=0,08
mFOLFOX6 lub FOLFIRI + Bewacyzumab	54	2 linia KRAS-WT	7,1 (5,7-8,2)			15,8 (9,5-22,3)		
Innocenti 2019								
FOLFOX lub FOLFIRI + Cetuksymab (ramie porównawcze)	31	1 linia BRAF-MT	6,2 (3,5-8,6)	0,60 (0,33-1,09)	p=0,093	11,7 (8,6-19,7)	0,68 (0,37-1,24)	p=0,207
FOLFOX lub FOLFIRI + Bewacyzumab	41	1 linia BRAF-MT	7,6 (5,7-9,6)			15,0 (11,8-23,7)		
FOLFOX lub FOLFIRI + Cetuksymab (ramie porównawcze)	225	1 linia KRAS-WT	10,9 (9,4-12,8)	0,91 (0,73-1,14)	p=0,422	31,8 (26,8-39,5)	0,90 (0,70-1,15)	p=0,378
FOLFOX lub FOLFIRI + Bewacyzumab	207	1 linia KRAS-WT	11,2 (10,2-13,1)			33,6 (29,4-37,5)		
Cremolini 2018								
Leczenie podtrzymujące cetuksymabem (mFOLFOXIRI + indukcja cetuksymabem)	59	1 linia RAS-WT + BRAF-WT	10,1 (7,2-12,8)	0,83 (0,57-1,21)	NR	33,2 (22,6-51,6)	0,92 (0,57-1,47)	NR

Badanie	Liczba pacjentów	Linia leczenia/ mutacja	PFS			OS		
			Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p	Mediana, miesiąc (95% CI)	HR (95% CI)	p
Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (mFOLFOXIRI + indukcja cetuksymabem) (ramie porównawcze)	57	1 linia RAS-WT + BRAF-WT	9,3 (7,1-10,8)			32,2 (19,8-43,8)		
Okii 2019								
mFOLFOX6 + Cetuksymab	59	1 linia KRAS-WT	14,8 (9,7-17,3)	0,80 (0,51-1,26)	P=0,33	NR	0,83 (44-1,56)	NR
mFOLFOX6 + Bewacyzumab (ramie porównawcze)	57	1 linia KRAS-WT	11,5 (9,2-13,3)			30,4		

KRAS-WT - nowotwór z mutacją KRAS typu dzikiego (ang. *KRAS wild-type*); BRAF-WT - nowotwór z mutacją BRAF typu dzikiego (ang. *BRAF wild type*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); NR - nie raportowano (ang. *not reported*); RAS-WT - nowotwór z mutacją RAS typu dzikiego (ang. *RAS wild-type*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Wyniki przedstawione w tych siedmiu publikacjach posłużyły do przyjęcia konserwatywnego założenia w kontekście analizy efektywności kosztowej. Przy założeniu możliwości przeniesienia wyników dotyczących pierwszej linii i/lub RAS-WT na populację BRAF-MT w drugiej i późniejszych liniach, konserwatywnym założeniem jest, że korzyści wykazane przez ramię kontrolne badania BEACON CRC (FOLFIRI + cetuksymab lub irynotekan + cetuksymab) są co najmniej porównywalne z korzyściami FOLFIRI + inhibitor VEGF, mimo że jedyna statystycznie istotna różnica dotyczyła przewagi cetuksymabu w OS w badaniu FIRE-3 (HR 0,7; 95% CI 0,62-0,96; p=0,017).

Porównanie ramienia kontrolnego BEACON CRC z FOLFIRI w skojarzeniu z inhibitorem VEGF na podstawie powyższych publikacji autorzy modelu ekonomicznego wykonali w oparciu o następujące założenia:

- Równoważność FOLFIRI i irynotekanu: W badaniu BEACON CRC ramię kontrolne obejmowało wybór badacza między FOLFIRI lub samym irynotekaniem w skojarzeniu z cetuksymabem. Wybór ten częściowo wynikał z założenia, że oba schematy zapewniają zbliżoną skuteczność. W dwóch badaniach porównawczych w drugiej linii leczenia mCRC (bez charakterystyki molekularnej, tj. bez oznaczenia statusu BRAF), grupy leczone nie różniły się istotnie pod względem OS ani PFS [Graeven 2007]. Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu w skuteczności uznano za klinicznie zasadne na podstawie opinii ekspertów.
- Przeniesienie wyników na inną populację: Konserwatywne założenie równoważności opiera się na przeniesieniu wyników badań z populacji KRAS-WT i/lub z pierwszej linii leczenia na populację BRAF-MT w drugiej i kolejnych liniach terapii, co obarczone jest niepewnością. Należy zauważyć, że mutacje KRAS i BRAF występują zazwyczaj

w sposób wzajemnie wykluczający się, a pacjenci z mutacją BRAF w większości przypadków mają status KRAS WT [Morkel 2015]. W tym kontekście populacje te można uznać za częściowo nakładające się biologicznie.

- Różne stosowane schematy chemioterapii: W badaniach klinicznych stosowano schematy FOLFOX, FOLFIRI i FOLFOXIRI. W każdym przypadku schemat w obu ramionach (z cetuksymabem lub inhibitorem VEGF) był taki sam, co umożliwiała ocenę wpływu dodanego leku.
- Równoważna skuteczność inhibitorów VEGF: Dostępne były jedynie badania porównujące cetuksymab z bewacyzumabem. Jednak przegląd literatury i analiza pośrednia opublikowane w 2017 r. wykazały równoważność bewacyzumab i afliberceptu stosowanych z chemioterapią w drugiej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego [Zhang 2015]. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej autorzy modelu przyjęli tę samą skuteczność dla schematów FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI+aflibercept oraz triflurydyna + tipiracyl + bewacyzumab.

Pozytywnym aspektem badań jest ich solidny projekt, dobra metodologia oraz duże liczebności populacji. W kontekście porównania z badaniem BEACON CRC ich cechy wyjściowe są ogólnie zgodne, choć w jednym badaniu [Cremolini 2018] badana populacja była mniej obciążona chorobą (w Tab. 14):

- mediana wieku 61 lat w BEACON CRC vs. 59-66 lat,
- odsetek mężczyzn 47,2% vs. 44-74%,
- odsetek ECOG 0: 50,5% vs. 39,1-90,0%,
- odsetek ECOG 1: 48,9% vs. 10-60,9%.

Komparatory - podsumowanie danych uwzględnionych w modelu

W modelu ekonomicznym przeżycie pacjentów w ramieniu wnioskowanej technologii zostało oparte na krzywych przeżycia obserwowanych w badaniu BEACON które stanowiły krzywe bazowe. Dla komparatorów, dla których nie były dostępne bezpośrednie dane umożliwiające estymację krzywych przeżycia w populacji docelowej, zastosowano podejście oparte na współczynnikach hazardu (HR), które pozwalało na przeniesienie względnych różnic skuteczności względem krzywej bazowej.

W przypadku schematów: FOLFIRI, FOLFOX, triflurydyna + tipiracyl oraz regorafenib, wartości HR odniesiono bezpośrednio do ramienia interwencji z badania BEACON (tj. zastosowano HR dla porównania: komparator vs enkorafenib + cetuksymab). Natomiast dla schematów opartych na inhibitorze VEGF wartości HR odniesiono do ramienia kontrolnego badania BEACON CRC (tj. zastosowano HR dla porównania: komparator vs ramię kontrolne BEACON). Takie podejście umożliwiło modelowanie krzywych przeżycia dla wszystkich komparatorów poprzez odpowiednie przeskalowanie hazardu względem krzywej bazowej z badania BEACON. Dane wykorzystane w modelu podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 13. Skuteczność technologii opcjonalnych – dane wykorzystane w modelu ekonomicznym

Interwencja	HR (95% CI)		Źródło
	OS	PFS	
Analiza podstawowa			
FOLFIRI	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Wynik porównania pośredniego, patrz Tab. 11
FOLFOX	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność FOLFOX jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Dane z badania FIRE-3, odwrócony HR*
FOLFIRI + aflibercept	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
Triflurydyna + typiracyl	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Konserwatywne założenie, że skuteczność schematu triflurydyna + typiracyl jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	1,43 (1,04; 1,61)	0,94 (0,79; 1,14)	Konserwatywne założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
Regorafenib	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność regorafenibu jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
Frukwentynib	2,57 (1,25; 5,29)	3,36 (1,51; 7,49)	Założenie, że skuteczność frukwentynibu jest równoważna skuteczności schematu FOLFIRI
Analiza wrażliwości			
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	1	1	Równoważność skuteczności FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem oraz ramienia kontrolnego badania BEACON
FOLFIRI + aflibercept	1	1	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	1	1	Założenie, taka sama skuteczność jak dla schematu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*).

* HR odwrócono w celu zachowania spójnego kierunku porównania (komparator vs ramię kontrolne BEACON).

Tab. 14. Zidentyfikowane badania RCT porównujące cetuksymab z bewacyzumabem.

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Linia leczenia	Typ mutacji	Wiek, mediana (przedział), lata	Mężczyźni, n (%)	ECOG PS, n (%)			Miejsce pierwotnej choroby			Przerzuty do wątroby, n (%)
							0	1	2	Lewa okrężnica	Prawa okrężnica	Odbytnica	
BEACON	Enkorafenib + cetuksymab	220	2L i 3L	BRAF-MT	61	52,3	50,9	47,3	1,8	37,7	50	NR	60,9
	Cetuksymab + (FOLFIRI or irynotekan)	221	2L i 3L	BRAF-MT	60	42,5	48,9	51,1	0,0	30,8	53,8	NR	57,9
Heinemann 2014	FOLFIRI + cetuksymab	297	1L	KRAS-WT	64	72	52	46	2	57		39	81
	FOLFIRI+ bewacyzumab	295	1L	KRAS-WT	65	66	54	45	1	60		36	81
Stintzing 2017	FOLFIRI + cetuksymab	23	1L	BRAF-m	66	65,2	39,1	60,9	0	56,5		43,5	21,7
	FOLFIRI + bewacyzumab	25	1L	BRAF-m	61	44,0	48,0	48,0	4,0	40,0		56,0	24,0
Venook 2017	FOLFOX6 FOLFIRI) + cetuksymab	578	1L	KRAS-WT	59,2	60,4	57,6	42,4	0	61,4		23,9	NR
	FOLFOX6 FOLFIRI) + bewacyzumab	559	1L	KRAS-WT	59,0	62,3	58	41,7	0,4	59,7		25,4	NR
Bennouna 2019	mFOLFOX6 lub FOLFIRI + cetuksymab	67	2L	KRAS-WT i NRAS-wt i BRAF-wt	63	65,7	56,7	40,3	NR	52,2		14,9	31,3
	mFOLFOX6 lub FOLFIRI + bewacyzumab	65	2L	KRAS-WT i NRAS-wt i BRAF-wt	61	63,1	55,4	41,5	NR	49,2		21,5	27,7
Innocenti 2019	FOLFOX lub FOLFIRI + cetuksymab	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	FOLFOX lub FOLFIRI + bewacyzumab	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Linia leczenia	Typ mutacji	Wiek, mediana (przedział), lata	Mężczyźni, n (%)	ECOG PS, n (%)			Miejsce pierwotnej choroby			Przerzuty do wątroby, n (%)
							0	1	2	Lewa okrężnica	Prawa okrężnica	Odbytnica	
Cremolini 2018	Leczenie podtrzymujące cetuksymabem (mFOLFOXIRI + Indukcja cetuksymabem)	59	1L	RAS-WT and BRAF-WT	61	68	90	10	51	24	25	47*	Leczenie podtrzymujące cetuksymabem (mFOLFOXIRI + Indukcja cetuksymabem)
	Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (mFOLFOXIRI + Indukcja cetuksymabem)	57	1L	RAS-WT i BRAF-WT	59	74	88	12	62	12	26	42*	Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem (mFOLFOXIRI + Indukcja cetuksymabem)
Oki et al. 2019 ²¹⁹	mFOLFOX6 + cetuksymab	59	1L	(K)RAS-WT	65	57,6	86,4	13,6	0	76,3	23,7	NR	30,5 (<5) 69,5 (>=5)
	mFOLFOX6 + bewacyzumab	57	1L	(K)RAS-WT	64	59,6	89,5	10,5	0	84,2	15,8	NR	26,3 (<5) 73,7 (>=5)

KRAS-WT- nowotwór z mutacją KRAS typu dzikiego (ang. *KRAS wild-type*); BRAF-WT - nowotwór z mutacją BRAF typu dzikiego (ang. *BRAF wild type*); NR - nie raportowano (ang. *not reported*) ; RAS-WT - nowotwór z mutacją RAS typu dzikiego (ang. *RAS wild-type*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*); 1L, 2L, 3L - linie leczenia; ECOG PS - status sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*).

* Tylko przerzuty do wątroby.

2.3.7 Leczenie kolejnych linii oraz opieka paliatywna (BSC)

Pacjenci w badaniu BEACON CRC mieli możliwość otrzymania terapii kolejnej linii po zakończeniu leczenia enkorafenibem z cetuksymabem lub FOLFIRI/irinotekanem z cetuksymabem. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie kolejnych linii oraz BSC został zdefiniowany następująco:

- odsetek pacjentów w BSC = [średnia liczba dni bez leczenia/czas w dniach od ostatniego podania leczenia do zgonu]
- odsetek pacjentów otrzymujących leczenie A = [średnia liczba dni na leczeniu A/czas w dniach od ostatniego podania leczenia do zgonu]; ta sama metoda została zastosowana dla każdego leczenia.

Przyjęto założenie, że pacjenci bez aktywnego leczenia znajdują się w BSC. Ponadto nie uwzględniono sekwencji pomiędzy leczeniem kolejnych linii a BSC. Dlatego przyjęto, że odsetek pacjentów w BSC lub otrzymujących dane leczenie pozostaje stały w czasie i stosuje się go do wszystkich pacjentów żyjących po zakończeniu leczenia pierwszej linii; nie oczekuje się wpływu tego założenia na wyniki.

W modelu wykorzystano dane dotyczące kolejnych terapii uzyskane z badania BEACON CRC. Odsetek pacjentów poddanych kolejnym terapiom w każdej z grup badania BEACON przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15 Odsetek pacjentów poddanych kolejnym terapiom.

Terapia pierwotna	Odsetek pacjentów otrzymujący kolejne leczenie [%]	Źródło
Enkorafenib + cetuksymab	57,3%	BEACON
FOLFIRI/FOLFOX	50,2%	Założono jako równoważne ramieniu kontrolnemu BEACON
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab		
FOLFIRI + Aflibercept		
Triflurydyna + typiracyl		
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab		
Regorafenib		
Frukwintrynib		

Rozkład terapii kolejnych linii sparametryzowano na podstawie odpowiedzi z ankiety ekspertów klinicznych. Ze względu na brak wymienienia w ankiecie frukwintrynibu w sytuacji, gdy w danej linii leczenia dopuszczono zastosowanie zarówno regorafenibu, jak i frukwintrynibu, udział pacjentów podany przez ekspertów dla regorafenibu rozdzielono proporcjonalnie: 2/3 przypisano regorafenibowi, natomiast 1/3 frukwintrynibowi. W scenariuszach, w których schemat dotyczył kolejnej linii leczenia po zastosowaniu regorafenibu, przyjęto, że całość udziału w tej kolejnej linii jest realizowana przez frukwintrynib (tj. 100% udziału przypisano frukwintrynibowi). Analogicznie, w schematach obejmujących kolejną linię leczenia po zastosowaniu frukwintrynibu, przyjęto, że całość udziału w tej kolejnej linii jest realizowana przez regorafenib (tj. 100% udziału przypisano regorafenibowi).

Tab. 16 Rozkład terapii kolejnych linii.

Schematy stosowane jako leczenie kolejne	Leczenie pierwotne						
	Enkorafenib + Cetuksymab	FOLFIRI/FOLFOX	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	FOLFIRI + Aflibercept	Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Regorafenib
Kapecytabina	15%			15%	15%	15%	15%
Oksaliplatyna	12%			12%	12%	12%	12%
Fluorouracyl	37%			37%	37%	37%	37%
Kwas foliowy/Foliniany	37%			37%	37%	37%	37%
Irinotekan	23%			23%	23%	23%	23%
Regorafenib	10%			10%	10%	10%	0%
Triflurydyna + typiracyl	7%			7%	0%	0%	7%
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	27%			27%	0%	0%	27%
Frukwtynib	5%			5%	5%	5%	15%

2.4 Użyteczności

Jakość życia związana ze zdrowiem kohorty w horyzoncie czasowym modelu została uwzględniona poprzez przypisanie wartości użyteczności każdemu stanowi zdrowia.

2.4.1 Jakość życia

Wartości użyteczności dla enkorafenibu z cetuximabem oszacowano na podstawie danych z badania BEACON i oceniono za pomocą narzędzia EQ-5D-5L. Wartości użyteczności obliczono dla całej populacji, według grupy terapeutycznej i modelu stanu zdrowia. Ponadto wystąpiła luka w danych dotyczących innych ramion leczenia. Aby to uwzględnić, wykorzystano wartości użytkowe z ramienia kontrolnego BEACON CRC.

Tab. 17 Wartości użyteczności.

Stan zdrowia	Enkorafenib + cetuksymab	FOLFIRI/ FOLFOX	FOLFIRI/ FOLFOX + bewacyzumab	FOLFIRI + Afibercept	Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Regorafenib	Frukwinintynib
Przed progresją	0,75 (0,19)							0,72 (0,22)
Po progresji	0,71 (0,24)							0,68 (0,27)
Źródło	BEACON CRS	Założono, że tożsame z ramieniem FOLFIRI lub Irinotekan + cetuksymab w badaniu BEACON CRS						

2.4.2 Dekrementy użyteczności

Spadek użyteczności spowodowany zdarzeniami niepożądanymi terapii dla każdego leczenia został już uwzględniony w wartościach użyteczności specyficznych dla leczenia. W związku z tym w modelu nie uwzględniono żadnej dodatkowej jednorazowej utraty użyteczności.

2.5 Struktura zużycia zasobów i kosztów

Parametry kosztów uwzględnione w modelu obejmowały nabywanie i podawanie leków, wykorzystanie zasobów związanych z leczeniem choroby w zależności od stadium zaawansowania, postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych oraz opiekę terminalną.

Dane dotyczące kosztów uzyskano z publicznie dostępnych danych NFZ, AOTMiT oraz MZ. Obejmowały one koszty podawania leków, zdarzeń niepożądanych i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej. W celu uzupełnienia tych danych, wykorzystano odpowiedzi z ankiety ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe.

2.5.1 Zdarzenia niepożądane

Model przedstawiony w niniejszym raporcie uwzględnia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) dla każdego ramienia badania BEACON CR, w stopniu ≥ 3 , których częstość występowania wynosiła co najmniej 2% w którymkolwiek z ramion porównawczych, jeśli dostępne były dane. Wpływ mniej poważnych lub rzadszych działań niepożądanych na wyniki modelu uznano za pomijalny.

Modelowane wskaźniki działań niepożądanych zostały wykorzystane wyłącznie w kalkulacji kosztów. Ponadto, dekrement użyteczności (spadek jakości życia) związany z wystąpieniem działań niepożądanych został już uwzględniony w badaniu BEACON. Ponieważ niemal wszyscy pacjenci przegrali leczenie w trakcie trwania badania, wskaźników zdarzeń niepożądanych nie ekstrapolowano - zostały one uwzględnione w modelu jako jednorazowy koszt w pierwszym cyklu leczenia.

Dla innych komparatorów (FOLFIRI/FOLFOX w monoterapii oraz FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab) wykorzystano wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań RAISE B i FIRE-3. Badania te były prowadzone w populacjach RAS-wt, ponieważ dla populacji BRAF-mt nie raportowano danych o AEs. Zastosowanie danych dotyczących AEs z populacji RAS-wt do populacji BRAF-mt zostało uznane przez eksperta klinicznego za zasadne.

Zgodnie z opinią eksperta, lista zdarzeń niepożądanych dla ramienia FOLFIRI/FOLFOX została opracowana na podstawie wyników analizy podgrupy w badaniu klinicznym III fazy RAISE B w populacji KRAS-wt. Analogicznie, wyniki badania FIRE-3 w populacji KRAS-wt zostały wykorzystane do uwzględnienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab w modelu.

Dla pozostałych komparatorów użyto danych z ich badań rejestracyjnych, odpowiednio: dla FOLFIRI + aflibercept - badanie Van Cutsem 2012, dla triflurydyna + typiracyl i triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - badanie SUNLIGHT, dla regorafenibu badanie CORRECT oraz dla frukwintynibu - badanie FRESCO-2.

Listę zdarzeń niepożądanych włączonych do modelu wraz z odsetkami przedstawiono w Tab. 18.

W Tab. 19. Charakterystyka badań wykorzystanych do analizy profilu bezpieczeństwa poszczególnych technologii. Tab. 19 zestawiono skrótową charakterystykę badań, stanowiących źródła danych dotyczących profilu bezpieczeństwa poszczególnych analizowanych technologii. Należy podkreślić, że żadne z badań dla technologii opcjonalnych nie obejmowało populacji selekcjonowanej pod kątem mutacji BRAF V600E ani nie raportowało wyników dla tej podgrupy. W konsekwencji populacje tych badań nie są w pełni porównywalne z populacją badania BEACON, które dotyczy wyłącznie chorych z BRAF V600E. Jednocześnie były to jedyne dostępne, opublikowane dane kliniczne dla technologii opcjonalnych w zbliżonym kontekście terapeutycznym, które mogły zostać wykorzystane.

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej.

Zdarzenia niepożądane	Enkoraftenib + Cetuksymab	FOLFIRI/FOLFOX	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	FOLFIRI + Aflibercept	Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Regorafenib	Frukwentynib
Źródło	BEACON	RAISE B	FIRE-3	Van Cutsem 2012	SUNLIGHT	SUNLIGHT	CORRECT	FRESCO-2
Ból brzucha	28,70%	4,09%	0,00%	5,40%	1,60%	2,00%	0,20%	3,07%
Ostre uszkodzenie nerek	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	6,90%	0,00%	0,00%	2,70%	0,00%	0,00%	0,00%	3,07%
Niedokrwistość	20,40%	4,83%	0,00%	3,80%	11,00%	6,10%	2,80%	0,00%
Oslabienie	24,10%	0,00%	0,00%	16,80%	4,10%	4,10%	0,00%	7,68%
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	3,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi	1,40%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	2,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból nowotworowy	2,80%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszony apetyt	31,50%	2,23%	1,02%	3,40%	1,20%	0,80%	0,00%	2,41%
Wysypka o typie trądzikowym	30,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	39,40%	9,67%	13,56%	19,30%	2,40%	0,80%	7,20%	3,51%
Duszność	13,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,20%	0,00%
Zmęczenie	34,70%	8,92%	1,36%	0,00%	3,70%	1,20%	9,60%	3,95%
Gorączka neutropeniczna	0,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	0,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nadciśnienie tętnicze	3,70%	1,86%	0,00%	19,30%	1,20%	5,70%	7,20%	13,60%
Hipokalcemia (obniżony poziom wapnia we krwi)	2,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Hipokaliemia (obniżony poziom potasu we krwi)	6,90%	0,00%	3,05%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Hiponatremia (obniżony poziom sodu we krwi)	4,20%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Niedrożność jelit	6,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nudności	38,00%	1,49%	4,75%	1,80%	1,60%	1,60%	0,40%	0,66%
Neutropenia	1,90%	24,16%	0,00%	36,70%	32,10%	43,10%	0,00%	0,00%
Obniżona liczba neutrofili	0,50%	0,00%	0,00%	0,00%	5,30%	8,90%	0,00%	0,00%
Zatorowość płucna	1,40%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Zdarzenia niepożądane	Enkorafenib + Cetuksymab	FOLFIRI/FOLFOX	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	FOLFIRI + Aflibercept	Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Regorafenib	Frukwtynib
Niedrożność jelita cienkiego	1,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie jamy ustnej	6,00%	2,60%	4,07%	13,80%	0,00%	0,40%	0,00%	1,75%
Częściowa niedrożność jelit (<i>subileus</i>)	0,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zakażenie układu moczowego	8,30%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Wymioty	27,80%	2,23%	3,39%	2,80%	1,60%	0,80%	0,60%	1,54%
Obniżona liczba krwinek białych	0,90%	0,00%	0,00%	5,40%	1,60%	2,00%	0,20%	0,00%

Tab. 19. Charakterystyka badań wykorzystanych do analizy profilu bezpieczeństwa poszczególnych technologii.

Badanie	Porównanie	Charakterystyka populacji	Profil molekularny
BEACON	encorafenib + cetuksymab ± binimetynib vs chemioterapia (FOLFIRI lub irynotekan) + cetuksymab	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, u których doszło do progresu choroby po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach leczenia.	Wszyscy pacjenci BRAF V600E.
RAISE	FOLFIRI + ramucyrumab vs FOLFIRI + placebo	Pacjenci z mCRC po progresji w trakcie lub po zakończeniu terapii pierwszej linii, obejmującej bewacyzumab, oksaliplatynę i fluoropirymidynę.	Populacja nieselekcjonowana molekularnie. Analizowano pacjentów mutacją KRAS (KRAS MT) oraz pacjentów z KRAS typu dzikiego (KRAS-wt) – w analizie wykorzystano dane dla pacjentów z KRAS-wt.
FIRE-3	FOLFIRI + cetuksymab vs FOLFIRI + bewacyzumab	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego typu dzikiego KRAS (ekson 2) w kodonie 12/13.	Wszyscy pacjenci mają mutację KRAS-wt.
Van Cutsem 2012	FOLFIRI + aflibercept vs FOLFIRI + placebo	Pacjenci z mCRC, po progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia schematem opartym na oksaliplatynie.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji.
SUNLIGHT	triflurydyna/typiracyl vs triflurydyna/typiracyl + bewacyzumab	Pacjenci z opornym na leczenie przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy wcześniej otrzymali do dwóch linii standardowej chemioterapii.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 4% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).
CORRECT	regorafenib vs placebo	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego i progresją w trakcie lub w ciągu 3 miesięcy od ostatniej standardowej terapii.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 3% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).
FRESCO-2	frukwintynib vs placebo	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wszystkie opcje standardowego leczenia, w tym chemioterapię fluoropirymidyną, oksaliplatyną i irynotekanem, terapię anti-VEGF i terapię anti-EGFR (w przypadku dzikiego typu RAS) i u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja triflurydyny-typiracylu lub regorafenibu.	Populacja nieselekcjonowana względem statusu mutacji BRAF (w badaniu około 2,5% pacjentów miało mutację BRAF, brak wyników specyficznych dla tej podgrupy).

VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*), EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*), FOLFIRI - schemat chemioterapii: kwas folinowy (leukoworyna) + 5-fluorouracyl + irynotekan.

2.5.2 Koszty nabycia leków

2.5.2.1 Schematy dawkowania

Koszty nabycia leków zostały obliczone dla każdego leczenia przy użyciu odpowiednich schematów dawkowania i czasów trwania leczenia. Patrz Tab. 20.

Tab. 20. Dawkowanie interwencji i technologii opcjonalnych w modelu.

Lek	Dawka	Harmonogram	Źródło
Enkorafenib + cetuksymab	Enkorafenib 300 mg (4×75 mg) Cetuksymab 400 mg/m ² przy pierwszym wstrzyknięciu, a następnie 250 mg/m ²	Enkorafenib: raz dziennie Cetuksumab: raz w tygodniu	Badanie BEACON
FOLFIRI/FOLFOX	Irinotekan: 180 mg/m ² Oksaliplatyna: 85 mg/m ² Kwas folinowy: 400 mg/m ² Fluorouracyl: 1 200 mg/m ²	Irinotekan: Co 2 tyg. Oksaliplatyna: Co 2 tyg. Kwas folinowy: Co 2 tyg. Fluorouracyl: Co tydzień	RAISE ChPL Oxaliplatin Eugia
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Irinotekan: 180 mg/m ² Oksaliplatyna: 85 mg/m ² Kwas folinowy: 400 mg/m ² Fluorouracyl: 1 200 mg/m ² Bewacyzumab: 7,5 mg/kg	Irinotekan: Co 2 tyg. Oksaliplatyna: Co 2 tyg. Kwas folinowy: Co 2 tyg. Fluorouracyl: Co tydzień Bewacyzumab: Co 3 tyg.	FIRE ChPL Avastin
FOLFIRI + aflibercept	Irinotekan: 180 mg/m ² Kwas folinowy: 400 mg/m ² Fluorouracyl: 1 200 mg/m ² Aflibercept: 4 mg/kg	Irinotekan: Co 2 tyg. Kwas folinowy: Co 2 tyg. Fluorouracyl: Co tydzień Aflibercept: Co 2 tyg.	FIRE ChPL Zaltrap
Triflurydyna + typiracyl	35 mg/m ²	2 razy dziennie od 1. do 5. dnia cyklu oraz od 8. do 12. dnia cyklu (cykl 28 dni)	ChPL Lonsurf
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Triflurydyna + typiracyl: 35 mg/m ² Bewacyzumab: 5 mg/kg	Triflurydyna + typiracyl: 2 razy dziennie od 1. do 5. dnia cyklu oraz od 8. do 12. dnia cyklu (cykl 28 dni) Bewacyzumab: Co 2 tyg.	ChPL Lonsurf
Regorafenib	160 mg	Raz dziennie przez 3 tyg., następnie 1 tydz. przerwy	ChPL Stivarga
Frukwinintynib	5 mg	Raz dziennie przez 3 tyg., następnie 1 tydz. przerwy	ChPL Fruzaqla

Rzeczywiste zużycie poszczególnych leków w każdej strategii i w każdym cyklu oszacowano, biorąc pod uwagę proporcję pacjentów nadal otrzymujących leczenie pierwszorazowe, RDI oszacowaną w badaniach dla poszczególnych substancji czynnych (które uwzględniało redukcję dawki i tymczasowe przerwy w leczeniu) oraz proporcję czasu spędzonego na każdym leku przed przerwaniem strategii (w celu uwzględnienia trwałego odstawienia tylko jednego leku).

Czas do przerwania leczenia (TTD - zdefiniowany jako czas od podania pierwszej dawki do momentu przerwania leczenia) służył do określenia proporcji pacjentów wciąż otrzymujących leczenie pierwszorazowe w czasie. Innymi słowy, TTD reprezentuje proporcję pacjentów, którzy przerwali leczenie pierwszorazowe niezależnie od tego, czy znajdują się w stanach zdrowia PF (*progression-free*) czy PP (*post-progression*), z jakiegokolwiek powodu.

Przerwanie leczenia zdefiniowano jako odstawienie wszystkich leków związanych z leczeniem pierwszorazowym. Pacjenci byli uznawani za będących w leczeniu pierwszorazowym aż do odstawienia wszystkich leków wchodzących w skład strategii. Pole pod krzywą TTD reprezentuje proporcję pacjentów będących w trakcie leczenia (zarówno w pełni, jak i częściowo).

Uzasadnieniem użycia TTD zamiast PFS do określenia proporcji kohorty pozostającej w leczeniu pierwszorazowym było to, że pacjenci mogą przerwać leczenie przed progresją z powodów bezpieczeństwa; w protokole BEACON pacjenci mogli również pozostawać na

leczeniu pierwszorazowym po progresji choroby. Dlatego TTD pozwala na dokładniejsze oszacowanie kosztów leczenia pierwszorazowego niż PFS. Pacjenci byli uznawani za będących w leczeniu pierwszorazowym od momentu wejścia do modelu do momentu odstawienia wszystkich leków, zgodnie z danymi z bazy bezpieczeństwa.

2.5.2.2 Względna intensywność dawki

Aby uwzględnić zmiany dawkowania w schematach spowodowane działaniami niepożądanymi, w modelu użyto RDI. Względna intensywność dawki jest szacunkowym stosunkiem między faktyczną dawką skumulowaną (w mg) a planowaną dawką skumulowaną. Dlatego była używana do skalowania w celu oceny wpływu zmian w dawkowaniu (modyfikacje dawek i przerwy w dawkowaniu) na koszty leczenia, gdy zmiany w harmonogramie dawkowania nie obejmowały przerwania leczenia. Analiza podstawowa w niniejszym badaniu została przeprowadzona z uwzględnieniem RDI.

Wartości RDI uzyskane z badania BEACON zostały wprowadzone do modelu. Jednak dla ramienia FOLFIRI/FOLFOX nie było dostępnych danych RDI dla pacjentów z mutacją BRAF. W związku z tym użyto wyników z badania RAISE A, które obejmowało pacjentów KRAS-wt, jako przybliżenia. Ekspert kliniczny potwierdził, że takie założenie jest odpowiednie. Dodatkowo, z powodu braku danych RDI dla pacjentów z mutacją BRAF lub pacjentów KRAS-wt w ramieniu FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem, przyjęto identyczną wartość RDI jak w ramieniu kontrolnym (FOLFIRI lub irinotekan z cetuksymabem) z badania BEACON CRC. Oznacza to, że RDI dla bewacyzumabu przyjęto jako identyczne z RDI dla cetuksymabu. Tożsame założenie zastosowano do schematu FOLFIRI + aflibercept. Dla schematów triflurydyna + typiracyl oraz triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab zastosowano RDI z badania SUNLIGHT. Źródłem RDI dla regorafenibu było badanie CORRECT, natomiast w przypadku frukwintynibu badanie FRESCO-2.

Wartości RDI są przedstawione w Tab. 21.

Tab. 21 Względna intensywność dawki.

Terapia	Lek	Względna intensywność dawki	Źródło
Enkorfenib + cetuksymab	Enkorafenib	87%	BEACON CRC
	Cetuksymab	87%	
FOLFIRI/FOLFOX	Irinotekan/Oksaliplatyna	83%	RAISE A
	Kwas folinowy	87%	
	Fluorouracyl	79%	
FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Irinotekan/Oksaliplatyna	72%	Założono, że tożsame z ramieniem kontrolnym w BEACON
	Kwas folinowy	72%	
	Fluorouracyl	67%	
	Bewacyzumab	77%	
FOLFIRI + aflibercept	Irinotekan	72%	Założono, że tożsame z ramieniem kontrolnym w BEACON
	Kwas folinowy	72%	
	Fluorouracyl	67%	
	Aflibercept	77%	
Triflurydyna + typiracyl	Triflurydyna + typiracyl	90%	SUNLIGHT
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Triflurydyna + typiracyl	88%	SUNLIGHT
	Bewacyzumab	88%	

Terapia	Lek	Względna intensywność dawki	Źródło
Regorafenib	Regorafenib	79%	CORRECT
Frukwtynib	Regorafenib	92%	FRESCO-2

2.5.2.3 Kolejne terapie

Koszty nabycia związane z leczeniem następczym oszacowano na podstawie miesięcznych kosztów dla danego leczenia następczego oraz jego rozkładu (podany w rozdziale 2.3.7).

2.5.2.4 Współdzielenie fiolek

W modelu zakłada się pełne współdzielenie fiolek, co oznacza, że nie dopuszcza się żadnych strat.

2.5.2.5 Koszty leków

Koszty nabycia wszystkich leków pochodzą z najnowszego Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ].

W modelu możliwe jest zastosowanie cen rzeczywistych (z RSS). Koszty nabycia leków dla enkorafenibu pochodzą od Wnioskodawcy. Natomiast koszty pozostałych terapii zostały wyliczone na podstawie Uchwały Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r., kwoty refundacji za styczeń-grudzień 2024 r., komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2025 r. oraz danych raportowanych w portalu IkarPro.

Tab. 22 Koszty leków za mg.

Lek	Cena za mg bez RSS*	Źródło	Cena za mg z RSS	Źródło
Enkorafenib		Obwieszczenie MZ		Dane od Wnioskodawcy
Cetuksymab	8,12		5,20	IkarPro Cetuksymab
Irinotekan	0,48		0,22	Komunikat NFZ
Kwas foliowy	0,34		0,34	IkarPro Kwas foliowy
Fluorouracyl	0,06		0,01	Komunikat NFZ
Oksaliplatyna	0,65		0,45	Komunikat NFZ
Kapcytabina	0,01		0,003	Komunikat NFZ
Bewacyzumab	4,52		1,03	Komunikat NFZ
Regorafenib	3,36		2,97	IkarPro Regorafenib
Aflibercept	11,09		5,36	Uchwała NFZ, Raport NFZ
Triflurydyna + typiracyl	5,74		4,66	IkarPro Triflurydyna + typiracyl
Frukwtynib	197,34		80,95	IkarPro Frukwtynib

*w analizie uwzględniono jedynie kwoty z RSS dla komparatorów, a cena bez RSS używana jest tylko w przypadku enkorafenibu.

2.5.3 Koszty podania leków

Koszt podania leczenia w programie lekowym B.4. został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczeń „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” oraz „Przyjęcie

pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” pochodzących z zarządzenia 17/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podstawie Uchwały NFZ za II kwartał 2025 r. oszacowano średni koszt leczenia, ważony liczbą udzielonych świadczeń.

Założono, że koszt podania leczenia dożylnego jest jednakowy dla wszystkich leków, niezależnie czy są one refundowane w ramach programu lekowego czy katalogu chemioterapii.

Koszt podania leków doustnych został wyzerowany.

Tab. 23. Koszt podania leków.

Leczenie	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu* [PLN]	Liczba świadczeń	Skorygowany koszt [PLN]
Program lekowy	5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	497,90	1,87	756	669,48
	5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,87	3 613	
	5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,87	2 285	
Leki doustne	-	-	-	-	0,00

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

2.5.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3.+ stopnia nasilenia. Koszty działań niepożądanych związanych z leczeniem były brane pod uwagę wyłącznie dla terapii pierwszorazowych i w stanie zdrowia PF (*progression-free*). Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.5.1. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje przedstawione w załączniku 1a do zarządzenia nr 101/2025/DSOZ i w załączniku 1 do zarządzenia nr 103/2025/DSOZ. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, w ramach której odbywa się leczenie pacjenta z danym zdarzeniem.

W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, w celu obliczenia średniego kosztu poszczególnych zdarzeń niepożądanych wartości wyznaczone przy pomocy danych NFZ zważono liczbą hospitalizacji w czerwcu 2025 r. w poszczególnych grupach JGP.

Dodatkowo, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,86 zł/pkt. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę świadczenia w każdym

województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. W wypadku grupy JGP „D52 Niewydolność oddechowa” koszty zostały dodatkowo powiększone o współczynnik 1,20.

W przypadku leczenia bólu nowotworowego założono wizytę w poradni leczenia bólu. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku 1 do zarządzenia nr 103/2025/DSOZ ustalono wartość punktową, którą skorygowano o współczynnik korygujący wynoszący 1,86 zł/pkt (oszacowany jak wyżej).

Tab. 20 przedstawia koszty jednostkowe zastosowane w modelu.

Tab. 24. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 06.2025 roku	Wartość punktowa grupy JGP z zarządzenia	Koszt punktu*	Koszt skorygowany [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Ból brzucha	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 452	1,86	4 560,72	4 560,72
Ostre uszkodzenie nerek	L82 OSTRĄ NIEWYDOLNOŚĆ NEREK	n.d.	4 754	1,86	8 842,44	8 842,44
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT)	Brak kosztów					
Anemia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	4 793	10 048	1,86	18 689,28	10 174,77
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	4 948	3 040	1,86	5 654,40	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	1 963	419	1,86	779,34	
Oslabienie	Brak kosztów					
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej we krwi	Brak kosztów					
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK)	Brak kosztów					
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Brak kosztów					
Ból nowotworowy	Wizyta w poradni leczenia bólu	n.d.	44	1,86	81,62	81,62
Obniżony apetyt	Brak kosztów					
Dermatoza grudkowo-krostkowa (trądzikopodobna)	J38 CIĘŻKIE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	577	4 615	1,86	8583,9	4 687,72
	J39 DUŻE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	2 275	1 989	1,86	3 699,54	
Biegunka	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Duszność	D52 NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA	n.d.	2 916	1,86; 1,2	6 508,51	6 508,51
Zmęczenie	Brak kosztów					
Gorączka neutropeniczna	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	4 793	10 048	1,86	18 689,28	10 174,77
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	4 948	3 040	1,86	5 654,40	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	1 963	419	1,86	779,34	
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	Brak kosztów					

Zdarzenia niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 06.2025 roku	Wartość punktowa grupy JGP z zarządzenia	Koszt punktu*	Koszt skorygowany [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
Nadciśnienie	E86 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE I WTÓRNE	27	5 725	1,86	10 648,50	5 507,14
	E87 CIĘŻKIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	68	3 836	1,86	7 134,96	
	E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	2 692	2 911	1,86	5 414,46	
Hipokalcemia (niedobór wapnia)	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Hipokaliemia (niedobór potasu)	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Hiponatremia (obniżony poziom sodu we krwi)	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Niedrożność jelit	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 452	1,86	4 560,72	4 560,72
Nudności	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofili)	S05 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	4 793	10 048	1,86	18 689,28	10 174,77
	S06 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	4 948	3 040	1,86	5 654,40	
	S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	1 963	419	1,86	779,34	
Obniżona liczba neutrofili	S05 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	4 793	10 048	1,86	18 689,28	10 174,77
	S06 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	4 948	3 040	1,86	5 654,40	
	S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	1 963	419	1,86	779,34	
Zatorowość płucna	D16 ZATOR PŁUCNY	n.d.	4 815	1,86	8 955,90	8 955,90
Niedrożność jelita cienkiego	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 452	1,86	4 560,72	4 560,72
Zapalenie jamy ustnej (stomatitis)	C64 INNE PROCEDURY JAMY USTNEJ, GARDŁA, KRTANI, NOSA I USZU *	n.d.	247	1,86	459,42	459,42
Subileus (częściowa niedrożność jelit)	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 452	1,86	4 560,72	4 560,72
Infekcja dróg moczowych	L07 ZAKAŻENIA NEREK LUB DRÓG MOCZOWYCH	n.d.	1 490	1,86	2 771,40	2 771,40
Wymioty	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	3 005	1,86	5 589,30	5 589,30
Obniżona liczba leukocytów (krwinek białych)	S05 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	4 793	10 048	1,86	18 689,28	10 174,77
	S06 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	4 948	3 040	1,86	5 654,40	
	S07 ZABURZENIA KRZEPŁIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	1 963	419	1,86	779,34	

Zdarzenia niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 06.2025 roku	Wartość punktowa grupy JGP z zarządzenia	Koszt punktu*	Koszt skorygowany [PLN]	Koszt uwzględniony w analizie [PLN]
-----------------------	-----------------	--------------------------------------	--	---------------	-------------------------	-------------------------------------

JGP — Jednorodne Grupy Pacjentów; n.d. - nie dotyczy

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Wyjątek stanowi grupa D52, która ma dodatkowy współczynnik korygujący 1,2.

2.5.5 Koszty monitorowania leczenia i terapii niefarmakologicznej

W modelu uwzględniono koszty monitorowania przed/po progresji choroby oraz koszty monitorowania w czasie progresji choroby. Koszty monitorowania różnicowano w zależności od stosowanego schematu leczenia, tj. w przypadku wszystkich ocenianych schematów leczenia uwzględniono takie same koszty monitorowania leczenia, a w ramach leczenia objawowego (opieka paliatywna) uwzględniono inne koszty standardowego postępowania.

Wnioskowany schemat leczenia jak i niektóre z uwzględnionych technologii opcjonalnych jest refundowanych w ramach programu lekowego, jednak część terapii jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii, przyjęto założenie, że koszty monitorowania leczenia chemioterapią będą takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego.

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.4. przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 11/2026/DGL, załącznik nr 2. Koszt monitorowania i diagnostyki rozliczane są jako ryczałt roczny. Na potrzeby modelu roczny ryczałt przeliczono na miesięczny koszt.

Tab. 25. Koszt monitorowania leczenia i terapii niefarmakologicznej przed/po progresji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (pkt)	Koszt punktu* [PLN]	Skorygowany koszt na miesiąc [PLN]
5.08.08.0000114	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jelita grubego	3 579,50	1,87	557,81

pkt - punkt; PLN - polski złoty

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Eksperti kliniczni opisali częstotliwość wykorzystania zasobów wśród pacjentów w czasie progresji choroby oraz u pacjentów otrzymujących leczenie objawowe (opieka paliatywna). Dane przedstawiono w Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 26. Częstotliwość procedur w czasie progresji choroby.

Procedura	Częstotliwość (koszt on/off)
Konsultacje lekarskie	
Wizyty u specjalisty onkologa bez badań dodatkowych	0,67
Wizyty u specjalisty onkologa z badaniami dodatkowymi (badania krwi, RTG i inne)	1,00
Konsultacja onkologa radioterapeuty	0,67
Konsultacja psychologa specjalisty	1,33
Konsultacja chirurga	0,67
Konsultacja dermatologa	0,10
Pobyt w szpitalu	

Procedura	Częstotliwość (koszt on/off)
Hospitalizacja (onkologia/oddział ogólny)	0,23
Hospitalizacja na oddziale dziennym	0,50
Badania ambulatoryjne	
Tomografia komputerowa całego ciała	1,00
Tomografia mózgu	0,37
PET-TK	0,20
Zabiegi	
Radioterapia	0,23
Intervencja chirurgiczna	0,03
Przerzuty do mózgu	
Radioterapia całego mózgu	0,20
Radiochirurgia stereotaktyczna	0,20
Neurochirurgia	0,20

PET-TK - Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

Tab. 27 Częstotliwość procedur u pacjentów otrzymujących leczenie objawowe (opieka paliatywna).

Procedura	Częstotliwość w miesiącu
Konsultacje lekarskie	
Wizyty u specjalisty onkologa bez badań dodatkowych	0,67
Konsultacja onkologa radioterapeuty	0,37
Konsultacja psychologa specjalisty	1,00
Konsultacja chirurga	0,03
Pobyt w szpitalu	
Hospitalizacja (onkologia/oddział ogólny)	0,03

Koszty związane monitorowaniem leczenia w czasie progresji oraz leczonych paliatywnie wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 103/2025/DSOZ, Zarządzenia nr 101/2025/DSOZ, Zarządzenia nr 13/2026/DSOZ, Zarządzenia nr 14/2026/DSOZ oraz Zarządzenia nr 132/2024/DSOZ. Dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 28. Koszt zasobów.

Procedura	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu*[PLN]	Skorygowany koszt [PLN]	Wartość użyta w analizie [PLN]
Tomografia komputerowa całego ciała	5.03.00.0000117 TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	591,00	1,49	880,59	880,59
Tomografia mózgu	5.03.00.0000027 TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	340,00	1,49	506,60	506,60
Wizyty u specjalisty onkologa bez badań dodatkowych	5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne I-go typu	44,00	1,86	81,62	81,62
Konsultacja onkologa radioterapeuty					
Konsultacja chirurga					
Konsultacja dermatologa					

Wizyty u specjalisty onkologa z badaniami dodatkowymi (badania krwi, RTG i inne)	5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	75,00	1,86	139,13	139,13
Konsultacja psychologa specjalisty	5.00.04.0000002 porada psychologiczna	8,40	28,52	239,53	239,53
Hospitalizacja (onkologia/oddział ogólny)	F36 CHOROBY JELITA GRUBEGO	3 141	1,86	5 842,26	5 842,26
Intwencja chirurgiczna	F320 Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego w rozpoznaniach nowotworów złośliwych*	13 491	1,86	25 093,26	25 093,26
Hospitalizacja na oddziale dziennym	F36 CHOROBY JELITA GRUBEGO „Wartość punktowa hospitalizacji dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa”	1 571,00	1,86	2 922,06	3 408,45
	F36 CHOROBY JELITA GRUBEGO „Wartość punktowa hospitalizacji 1-dniowej - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa”	2 094,00	1,86	3 894,84	
PET-TK	5.10.00.0000103 pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795,00	1,76	4 919,20	4 919,20
Neurochirurgia	A110 Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe w rozpoznaniach nowotworów złośliwych	22 588,00	1,86	42 013,68	42 013,68

PET-TK - Pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Tab. 29 Koszt radioterapii/radioterapii całego mózgu.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt punktu* [PLN]	Skorygowany koszt [PLN]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)				
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352,00	1,59	579,13
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia				
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00	1,59	18 380,40
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00	1,59	11 926,59
Średni koszt teleradioterapii radykalnej				15 153,50
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)				26 736,01

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Tab. 30 Koszt radiochirurgii stereotaktycznej.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt punktu	Skorygowany koszt
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)				

5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	364,23	1,59	579,13
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia				
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571,00	1,59	23 167,89
5.07.01.0000072	Teleradioterapia stereotaktyczna żyroskopowa (TSZ)	13 401,00	1,59	21 307,59
Średni koszt teleradioterapii stereotaktycznej				22 237,74
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)				33 820,25

*Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Wszystkie koszty poniesione w modelowanym horyzoncie czasowym są przeliczane na koszt cyklu. Koszt cyklu leczenia choroby oblicza się, przyjmując częstotliwość zasobu oszacowaną na cykl na etapie przed/po progresji lub leczenia paliatywnego, pomnożoną przez jednostkowy koszt każdego zasobu opieki zdrowotnej. Koszt leczenia w czasie progresji jest kosztem jednorazowym, naliczanym w czasie progresji.

Tab. 31 Koszty monitorowania leczenia i terapii nefarmakologicznej.

Parametr	Koszt [PLN]
Miesięczny koszt leczenia przed/po progresji	557,81
Koszt leczenia w czasie progresji	33 336,33
Miesięczny koszt leczenia paliatywnego	521,33

2.5.6 Koszty końca życia

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w opiece nad pacjentami w stanie terminalnym uznaje się za wystarczająco odmienne od wykorzystania zasobów podczas leczenia choroby po jej progresji. W związku z tym koszty związane z końcem życia są uwzględniane jako koszty jednorazowe, naliczane w momencie śmierci.

Pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 77% oraz 23% na podstawie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 5/2025/V.

Koszty opieki terminalnej przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszty końca życia.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczenia wa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	7,19
			żywienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000235	9,02*
			kompletne żywienie pozajelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000236	10,84*
Średnia					9,02
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,08
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum domowego					77%
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego					23%
Liczba dni w hospicjum domowym					88
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					34
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					126,21
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					1 073,43
Całkowity koszt ponoszony na opiekę terminalną [PLN]					17 125,71

* Żywieniu dojelitowemu przypisano wagę 1,83, żywieniu pozajelitowemu wagę 3,65. Dane zsumowano z wagą punktową osobodnia w hospicjum stacjonarnym.

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- horyzont czasowy analizy;

- dyskontowanie;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia: alternatywne modele parametryczne dla krzywej PFS, krzywej OS, krzywej TTD, zrównanie skuteczności terapii;
- zrównanie wartości użyteczności;
- parametry charakterystyczne dla populacji docelowej;
- parametry kosztowe.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 33 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 33. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Brak dyskontowania	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.5
B	Dyskontowanie wyłącznie kosztów		Efekty: 0%	
C	Krótszy horyzont czasowy: 15 lat	Dożywotni horyzont czasowy (30 lat)	15 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.5
D1	Krzywa OS dla interwencji - Log-normal	Log-logistyczny	Log-normalny	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.5
D2	Krzywa PFS dla interwencji - Log-normal	Log-logistyczny	Log-normalny	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.4
D3	Krzywa TTD dla interwencji - Gamma	Log-logistyczny	Gamma	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.3
E1	Wiek - niższa wartość	59,3 lat	53,4 lata	Testowanie alternatywnego wieku pacjentów, rozdział 2.3.1
E2	Wiek - wyższa wartość		65,2 lata	
F1	Waga - niższa wartość	70,7 kg	63,6 kg	Testowanie alternatywnej wagi pacjentów, rozdział 2.3.1
F2	Waga - wyższa wartość		77,8 kg	
G1	Wzrost - niższa wartość	167,6 cm	150,9 cm	Testowanie alternatywnego wzrostu pacjentów, rozdział 2.3.1
G2	Wzrost - wyższa wartość		184,4 cm	
H	Zrównanie wartości użyteczności	Wartość użyteczności przed progresją Enco+Cetux 0,748 Technologie opcjonalne 0,719	Wartość użyteczności przed progresją 0,748 Wartość użyteczności po progresji	Testowanie alternatywnych wartości użyteczności, rozdział 2.4.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
		Wartość użyteczności po progresji Enco+Cetux 0,707 Technologie opcjonalne 0,683	0,707	
I1	Koszt konsultacji medycznych - niższa wartość	557,81 PLN	502,02 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów konsultacji medycznych, +/-10%, rozdział 2.5.5
I2	Koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość		613,59 PLN	
J1	Koszt opieki terminalnej - niższa wartość	17 125,71 PLN	15 413,14 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów opieki terminalnej, +/-10%, rozdział 2.5.6
J2	Koszt opieki terminalnej - wyższa wartość		18 838,28 PLN	
K1	Koszt podania dożylnego - niższa wartość	669,48 PLN	602,53 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów podania leków, +/-10%, rozdział 2.5.3
K2	Koszt podania dożylnego - wyższa wartość		736,43 PLN	
L	Zrównanie skuteczności	PFS: HR dla FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab - 0,94 (0,79-1,14) HR dla FOLFIRI + aflibercept - 0,94 (0,79-1,14) HR dla triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - 0,94 (0,79-1,14) OS: HR dla FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab - 1,43 (1,04-1,61) HR dla FOLFIRI + aflibercept - 1,43 (1,04-1,61) HR dla triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - 1,43 (1,04-1,61)	PFS: HR dla FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab - 1,00 (1,00-1,00) HR dla FOLFIRI + aflibercept - 1,00 (1,00-1,00) HR dla triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - 1,00 (1,00-1,00) OS: HR dla FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab - 1,00 (1,00-1,00) HR dla FOLFIRI + aflibercept - 1,00 (1,00-1,00) HR dla triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - 1,00 (1,00-1,00)	Równowaga skuteczności FOLFIRI/FOLFOX z bewacyzumabem oraz ramienia kontrolnego badania BEACON Założenie, że FOLFIRI + aflibercept i triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab mają taką samą skuteczność jak schemat FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*); TTD- czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości probabilistycznej (PSA) przeprowadzono poprzez przypisanie rozkładów prawdopodobieństwa do wybranych zmiennych w modelu oraz wielokrotne losowanie wartości z tych rozkładów w celu oszacowania wskaźników opłacalności (*cost-effectiveness ratios*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak

wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ramach PSA wykonano 1 000 symulacji. W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Różne rozkłady prawdopodobieństwa dobierano w zależności od rodzaju parametru podlegającego próbkowaniu:

- prawdopodobieństwa, proporcje i użyteczności mieszczą się w przedziale od 0 do 1, dlatego próbkowano je z rozkładów Beta;
- koszty, dawki i zasoby przyjmują wartości dodatnie i zwykle mają skośny rozkład prawostronny. Dlatego próbkowano je z rozkładów Gamma.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania w ramieniu analizowanych komparatorów, tj. przyjęcia po stronie uwzględnionych technologii opcjonalnych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzyskanych dla wnioskowanej interwencji, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 7 badań z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E [AEK Braftovi].

W Tab. 34 przedstawiono opis zidentyfikowanych badań.

Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E u wnioskowanej populacji.

Tab. 34. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Wyniki	Wnioski																																				
Ambrosini 2024	<u>Skuteczność</u> Wyniki onkologiczne dla BRAFi+EGFR+/-MEKi. <table><tr><th></th><th>BRAFm pMMR/MSS N (%)</th><th>BRAFm dMMR/MSI-H N (%)</th><th>p</th></tr><tr><td>CR^b</td><td>1 (1)</td><td>0</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>PR^b</td><td>47 (31)</td><td>7 (18)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>SD^b</td><td>63 (41)</td><td>17 (42)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>PR^b</td><td>41 (27)</td><td>16 (40)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>ORR^b</td><td>48 (32)</td><td>7 (18)</td><td>0,09</td></tr><tr><td>DCR^b</td><td>111 (73)</td><td>24 (60)</td><td>0,11</td></tr><tr><td>mPFS^c miesiące (95% CI)</td><td>4,50 (3,91 - 5,75)</td><td>5,13 (3,35 - 7,63)</td><td>0,31</td></tr><tr><td>mOS^c miesiące (95% CI)</td><td>9,11 (7,82 - 11,08)</td><td>10,75 (5,26 - 16,08)</td><td>0,55</td></tr></table> BRAFm - mutacja BRAF V600E (ang. <i>BRAF mutated</i>); dMMR/MSI-H - niedobór naprawy niedopasowań i/lub niestabilność mikrosatelitarna wysoka (ang. <i>deficient mismatch repair and/or microsatellite instability high</i>); pMMR/MSS - sprawna naprawa niedopasowań i/lub stabilność mikrosatelitarna (ang. <i>proficient mismatch repair and/or microsatellite stable</i>); CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); PR - odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); PD - postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>); ORR - wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. <i>overall response rate</i>); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>); mPFS - mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>median progression free survival</i>); mOS - mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. <i>median overall survival</i>). b ORR i DCR oceniono u 152 pacjentów z pMMR i 40 pacjentów z dMMR, których można było poddać ocenie. c PFS i OS oceniono u 170 pacjentów z pMMR i 50 pacjentów z dMMR, których można było poddać ocenie. <u>Bezpieczeństwo</u> 20 (43%) pacjentów z dMMR/MSI-H i 29 (17%) pacjentów z pMMR/MSS doświadczyło zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 podczas leczenia BRAFi+EGFRi+/-MEKi (p < 0,001). U pacjentów z dMMR/MSI-H częściej występowała astenia, a także większa skłonność do nudności/wymioty i anafilaksji wywołanej EGFRi. Wskaźnik redukcji dawki BRAFi był podobny w obu grupach, ale zaobserwowano wyższy wskaźnik przerwania stosowania BRAFi w grupie dMMR/MSI-H w porównaniu z grupą pMMR/MSS (11% w porównaniu z 3%, p = 0,03), a także wyższy wskaźnik redukcji dawki i przerwania stosowania EGFRi (13% w porównaniu z 4%, p = 0,04, i 9% w porównaniu z 2%, p = 0,06).		BRAFm pMMR/MSS N (%)	BRAFm dMMR/MSI-H N (%)	p	CR ^b	1 (1)	0	b.d.	PR ^b	47 (31)	7 (18)	b.d.	SD ^b	63 (41)	17 (42)	b.d.	PR ^b	41 (27)	16 (40)	b.d.	ORR ^b	48 (32)	7 (18)	0,09	DCR ^b	111 (73)	24 (60)	0,11	mPFS ^c miesiące (95% CI)	4,50 (3,91 - 5,75)	5,13 (3,35 - 7,63)	0,31	mOS ^c miesiące (95% CI)	9,11 (7,82 - 11,08)	10,75 (5,26 - 16,08)	0,55	U pacjentów z mCRC z mutacją BRAFm dMMR/MSI-H zaobserwowano korzyści ze stosowania BRAFi+EGFRi+/-MEKi po progresji choroby po leczeniu ICI, podobnie jak u pacjentów z mCRC pMMR/MSS. Skuteczność i bezpieczeństwo są zgodne z wynikami badania rejestracyjnego BEACON. Wyniki są również zgodne z danymi rzeczywistymi dotyczącymi stosowania encorafenibu + cetuximabu +/- binimetinibu u pacjentów z BRAFm mCRC, niezależnie od ich statusu MSI. W związku z tym, wyniki te mają znaczenie kliniczne i uzasadniają stosowanie BRAFi + EGFRi +/- MEKi u pacjentów z BRAFm dMMR/MSI-H mCRC po progresji choroby podczas leczenia ICIs.
	BRAFm pMMR/MSS N (%)	BRAFm dMMR/MSI-H N (%)	p																																			
CR ^b	1 (1)	0	b.d.																																			
PR ^b	47 (31)	7 (18)	b.d.																																			
SD ^b	63 (41)	17 (42)	b.d.																																			
PR ^b	41 (27)	16 (40)	b.d.																																			
ORR ^b	48 (32)	7 (18)	0,09																																			
DCR ^b	111 (73)	24 (60)	0,11																																			
mPFS ^c miesiące (95% CI)	4,50 (3,91 - 5,75)	5,13 (3,35 - 7,63)	0,31																																			
mOS ^c miesiące (95% CI)	9,11 (7,82 - 11,08)	10,75 (5,26 - 16,08)	0,55																																			
Boccaccino 2022	<u>Skuteczność</u> 30 (23%) pacjentów osiągnęło obiektywną odpowiedź, a 61 (46%) wykazało stabilizację choroby jako najlepszą odpowiedź, przy ogólnym wskaźniku DCR wynoszącym 69%. ORR w grupie otrzymującej podwójną terapię 17%; wskaźnik DCR w grupie otrzymującej podwójną terapię = 65%. W trakcie obserwacji trwającej średnio 10,8 miesiąca	Badanie potwierdza dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enkorafenibu w																																				

Nazwa/kod badania	Wyniki	Wnioski																																														
	odnotowano 105 (79%) przypadków progresji choroby, z czego 70 (72%) w grupie otrzymującej podwójną terapię. Mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca w przypadku podwójnej terapii. W trakcie obserwacji w ramach badania odnotowano aż 81 (61%) zgonów, 52 (54%) w grupie otrzymującej podwójną terapię. Mediana OS wyniosła 7,2 miesiąca dla podwójnej terapii. Wyniki ORR i PFS były podobne do wyników przedstawionych w badaniu BEACON. <u>Bezpieczeństwo</u> Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z wynikami opisanymi wcześniej w badaniu BEACON. Zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2, a najczęstsze zdarzenia o nasileniu 3 lub 4 to biegunka, osłabienie, niedokrwistość i nudności. Około 28% pacjentów otrzymało zmodyfikowany schemat podawania cetuximabu co dwa tygodnie z powodu pandemii COVID-19, przy czym nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa.	skojarzeniu z cetuksymabem przedstawione w badaniu BEACON w rzeczywistej wielośrodkowej kohorcie pacjentów z wcześniej leczonym mCRC z mutacją BRAF V600E. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli wcześniej intensywnie leczeni, mają większe szanse na odniesienie korzyści z leczenia enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem w porównaniu z chemioterapią.																																														
Fernandez-Montes 2024	<u>Skuteczność</u> Odpowiedź guza i wyniki przeżycia po leczeniu EC <table><tr><td>Odpowiedź guza i wyniki przeżycia</td><td>N = 81</td></tr><tr><td colspan="2">Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)</td></tr><tr><td>CR</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>PR</td><td>25 (30,9)</td></tr><tr><td>SD</td><td>27 (33,3)</td></tr><tr><td>PD</td><td>24 (29,6)</td></tr><tr><td>Nie można ocenić</td><td>4 (4,9)</td></tr><tr><td>ORR, n (%)</td><td>32,1 (22,2-43,4)</td></tr><tr><td>DCR, % (95% CI)</td><td>65,4 (54,0-75,7)</td></tr><tr><td>OS, mediana (95% CI), miesiące</td><td>12,6 (8,0-17,3)</td></tr><tr><td>PFS, mediana (95% CI), miesiące</td><td>5,0 (3,8-6,2)</td></tr></table> CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>); ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. <i>overall response rate</i>); OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>); PR - odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); EC - enkorafenib + cetuksymab. <u>Bezpieczeństwo</u> Działania niepożądane występujące u >5% pacjentów <table><tr><td>AE^a</td><td colspan="2">Pacjenci z AE, n (%)</td></tr><tr><td></td><td>Wszystkie stopnie</td><td>Stopień 3-4^b</td></tr><tr><td>Jakiegolwiek</td><td>67 (82,7)</td><td>18 (22,2)</td></tr><tr><td>Astenia</td><td>21 (25,9)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry</td><td>16 (19,8)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Ból stawów</td><td>11 (13,6)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Trądzik</td><td>9 (11,1)</td><td>3 (3,7)</td></tr><tr><td>Nudności</td><td>8 (9,8)</td><td>0 (0,0)</td></tr></table>	Odpowiedź guza i wyniki przeżycia	N = 81	Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)		CR	1 (1,2)	PR	25 (30,9)	SD	27 (33,3)	PD	24 (29,6)	Nie można ocenić	4 (4,9)	ORR, n (%)	32,1 (22,2-43,4)	DCR, % (95% CI)	65,4 (54,0-75,7)	OS, mediana (95% CI), miesiące	12,6 (8,0-17,3)	PFS, mediana (95% CI), miesiące	5,0 (3,8-6,2)	AE ^a	Pacjenci z AE, n (%)			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4 ^b	Jakiegolwiek	67 (82,7)	18 (22,2)	Astenia	21 (25,9)	1 (1,2)	Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry	16 (19,8)	1 (1,2)	Ból stawów	11 (13,6)	1 (1,2)	Trądzik	9 (11,1)	3 (3,7)	Nudności	8 (9,8)	0 (0,0)	Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniu BEACON zostały potwierdzone w niniejszej analizie, przy czym jeszcze lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku podania leku przed rozpoczęciem trzeciej linii leczenia.
Odpowiedź guza i wyniki przeżycia	N = 81																																															
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)																																																
CR	1 (1,2)																																															
PR	25 (30,9)																																															
SD	27 (33,3)																																															
PD	24 (29,6)																																															
Nie można ocenić	4 (4,9)																																															
ORR, n (%)	32,1 (22,2-43,4)																																															
DCR, % (95% CI)	65,4 (54,0-75,7)																																															
OS, mediana (95% CI), miesiące	12,6 (8,0-17,3)																																															
PFS, mediana (95% CI), miesiące	5,0 (3,8-6,2)																																															
AE ^a	Pacjenci z AE, n (%)																																															
	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4 ^b																																														
Jakiegolwiek	67 (82,7)	18 (22,2)																																														
Astenia	21 (25,9)	1 (1,2)																																														
Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry	16 (19,8)	1 (1,2)																																														
Ból stawów	11 (13,6)	1 (1,2)																																														
Trądzik	9 (11,1)	3 (3,7)																																														
Nudności	8 (9,8)	0 (0,0)																																														

Nazwa/kod badania	Wyniki			Wnioski																																															
	<table><tr><td>Toksyczność dla skóry</td><td>6 (7,4)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>Gorączka</td><td>5 (6,2)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>Zapalenie płuc</td><td>2 (2,5)</td><td>2 (2,5)</td></tr></table> AEs - zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>); MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities. a Zgłoszone przy użyciu standardowego kodowania słownika MedDRA. b Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych 5. stopnia.	Toksyczność dla skóry	6 (7,4)	0 (0,0)	Gorączka	5 (6,2)	0 (0,0)	Zapalenie płuc	2 (2,5)	2 (2,5)																																									
Toksyczność dla skóry	6 (7,4)	0 (0,0)																																																	
Gorączka	5 (6,2)	0 (0,0)																																																	
Zapalenie płuc	2 (2,5)	2 (2,5)																																																	
Gallois 2024	Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności w przypadku stosowania encorafenibu i cetuksymabu <table><tr><th>Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności</th><th>Encorafenib + cetuximab (n = 180), n (%)</th></tr><tr><td>CR</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>PR</td><td>49 (31,4)</td></tr><tr><td>OR</td><td>50 (32,0)</td></tr><tr><td>SD</td><td>58 (37,2)</td></tr><tr><td>DC</td><td>108 (69,2)</td></tr><tr><td>PD</td><td>48 (30,8)</td></tr><tr><td>Brak oceny (n)</td><td>20</td></tr><tr><td>Brakujące (n)</td><td>4</td></tr></table> CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); PR - częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>); OR - odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); DC - kontrola choroby (ang. <i>disease control</i>); PD - choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>). Przeżywalność w całej populacji (N = 201) <table><tr><th>Linia leczenia</th><th>PFS (mediana)</th><th>OS (mediana)</th></tr><tr><td>Wszystkie linie</td><td>4,5 (3,9-5,4)</td><td>9,1 (7,8-10,8)</td></tr><tr><td>1 lub 2 linia</td><td>4,8 (3,9-5,8)</td><td>10,5 (8,7-13,4)*</td></tr><tr><td>2 linia</td><td>4,8 (3,9-5,8)</td><td>10,2 (8,6-13,2)</td></tr><tr><td>≥2 linii</td><td>4,1 (3,6-5,8)</td><td>7,6 (5,9-10,1)</td></tr></table> CI - przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>). * p = 0,03 Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) <table><tr><th>AE, n (%)</th><th>Encorafenib + cetuksymab (N = 180)</th></tr><tr><td>Wszystkie AE</td><td>159 (90,9)</td></tr><tr><td>Biegunka</td><td>33 (19,9)</td></tr><tr><td>Zaparcia</td><td>19 (11,7)</td></tr><tr><td>Nudności/wymioty</td><td>40 (24,2)</td></tr><tr><td>Zapalenie błony śluzowej</td><td>21 (12,7)</td></tr><tr><td>Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka</td><td>78 (45,9)</td></tr></table>			Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności	Encorafenib + cetuximab (n = 180), n (%)	CR	1 (0,6)	PR	49 (31,4)	OR	50 (32,0)	SD	58 (37,2)	DC	108 (69,2)	PD	48 (30,8)	Brak oceny (n)	20	Brakujące (n)	4	Linia leczenia	PFS (mediana)	OS (mediana)	Wszystkie linie	4,5 (3,9-5,4)	9,1 (7,8-10,8)	1 lub 2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,5 (8,7-13,4)*	2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,2 (8,6-13,2)	≥2 linii	4,1 (3,6-5,8)	7,6 (5,9-10,1)	AE, n (%)	Encorafenib + cetuksymab (N = 180)	Wszystkie AE	159 (90,9)	Biegunka	33 (19,9)	Zaparcia	19 (11,7)	Nudności/wymioty	40 (24,2)	Zapalenie błony śluzowej	21 (12,7)	Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka	78 (45,9)	Badanie to potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo stosowania encorafenibu w połączeniu z cetuksymabem obserwowane w badaniu rejestracyjnym BEACON CRC.
Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności	Encorafenib + cetuximab (n = 180), n (%)																																																		
CR	1 (0,6)																																																		
PR	49 (31,4)																																																		
OR	50 (32,0)																																																		
SD	58 (37,2)																																																		
DC	108 (69,2)																																																		
PD	48 (30,8)																																																		
Brak oceny (n)	20																																																		
Brakujące (n)	4																																																		
Linia leczenia	PFS (mediana)	OS (mediana)																																																	
Wszystkie linie	4,5 (3,9-5,4)	9,1 (7,8-10,8)																																																	
1 lub 2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,5 (8,7-13,4)*																																																	
2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,2 (8,6-13,2)																																																	
≥2 linii	4,1 (3,6-5,8)	7,6 (5,9-10,1)																																																	
AE, n (%)	Encorafenib + cetuksymab (N = 180)																																																		
Wszystkie AE	159 (90,9)																																																		
Biegunka	33 (19,9)																																																		
Zaparcia	19 (11,7)																																																		
Nudności/wymioty	40 (24,2)																																																		
Zapalenie błony śluzowej	21 (12,7)																																																		
Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka	78 (45,9)																																																		

Nazwa/kod badania	Wyniki	Wnioski																																						
	<table><tr><td>Świąd</td><td>25 (15,2)</td></tr><tr><td>Suchość skóry</td><td>52 (31,9)</td></tr><tr><td>Zespół dłoniowo-podeszwy</td><td>8 (4,9)</td></tr><tr><td>Niewyraźne widzenie</td><td>5 (3,1)</td></tr><tr><td>Obrzęk obwodowy</td><td>7 (4,3)</td></tr><tr><td>Ból stawów</td><td>42 (25)</td></tr><tr><td>Ból mięśni</td><td>29 (17,7)</td></tr><tr><td>Ból brzucha</td><td>38 (23)</td></tr><tr><td>Ból głowy</td><td>8 (5,0)</td></tr><tr><td>Niedokrwistość</td><td>46 (27,5)</td></tr><tr><td>Trombopenia</td><td>3 (1,8)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>7 (4,3)</td></tr><tr><td>Wzrost AST/ALT</td><td>20 (12,3)</td></tr><tr><td>Wzrost bilirubiny</td><td>10 (6,1)</td></tr><tr><td>Wzrost stężenia kreatyniny</td><td>4 (2,4)</td></tr><tr><td>Neutropenia gorączkowa</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>Keratoakantoma i/lub SCC</td><td>5 (2,9)</td></tr><tr><td>Rak podstawnokomórkowy</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>Znaki melanocytowe</td><td>18 (10,3)</td></tr></table> ALT - transaminaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>); AST - transaminaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>); BCC - rak podstawnokomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>); SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>).	Świąd	25 (15,2)	Suchość skóry	52 (31,9)	Zespół dłoniowo-podeszwy	8 (4,9)	Niewyraźne widzenie	5 (3,1)	Obrzęk obwodowy	7 (4,3)	Ból stawów	42 (25)	Ból mięśni	29 (17,7)	Ból brzucha	38 (23)	Ból głowy	8 (5,0)	Niedokrwistość	46 (27,5)	Trombopenia	3 (1,8)	Neutropenia	7 (4,3)	Wzrost AST/ALT	20 (12,3)	Wzrost bilirubiny	10 (6,1)	Wzrost stężenia kreatyniny	4 (2,4)	Neutropenia gorączkowa	1 (0,6)	Keratoakantoma i/lub SCC	5 (2,9)	Rak podstawnokomórkowy	1 (0,6)	Znaki melanocytowe	18 (10,3)	
Świąd	25 (15,2)																																							
Suchość skóry	52 (31,9)																																							
Zespół dłoniowo-podeszwy	8 (4,9)																																							
Niewyraźne widzenie	5 (3,1)																																							
Obrzęk obwodowy	7 (4,3)																																							
Ból stawów	42 (25)																																							
Ból mięśni	29 (17,7)																																							
Ból brzucha	38 (23)																																							
Ból głowy	8 (5,0)																																							
Niedokrwistość	46 (27,5)																																							
Trombopenia	3 (1,8)																																							
Neutropenia	7 (4,3)																																							
Wzrost AST/ALT	20 (12,3)																																							
Wzrost bilirubiny	10 (6,1)																																							
Wzrost stężenia kreatyniny	4 (2,4)																																							
Neutropenia gorączkowa	1 (0,6)																																							
Keratoakantoma i/lub SCC	5 (2,9)																																							
Rak podstawnokomórkowy	1 (0,6)																																							
Znaki melanocytowe	18 (10,3)																																							
Germani 2024	114 (64%) pacjentów osiągnęło kontrolę choroby, w tym 34 (19%) obiektywne odpowiedzi. Mediana PFS (mPFS) 4,7 miesiąca (95% CI 4,1-5,2 miesiąca). Czas przeżycia po progresji (PPS) i odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie były wyższe, gdy leczenie encorafenibem i cetuksymabem stosowano w drugiej linii, a nie późniejszych (PPS istotnie dłuższy, P<0,0001). W populacji chorych z pMMR/MSS (62 osoby), czas wolny od progresji (mPFS) oraz czas przeżycia po progresji (PPS) były dłuższe u osób otrzymujących chemioterapię skojarzoną ± anti-VEGF niż w grupie leczonej triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem (odpowiednio mPFS: 2,6 vs 2,0 miesiąca, mPPS: 6,5 vs 4,4 miesiąca).	Leczenie encorafenibem z cetuksymabem powinno być wdrażane możliwie jak najwcześniej po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii u chorych z mutacją BRAF V600E w mCRC.																																						
Vetere 2025	W momencie przeprowadzania analizy (data zakończenia gromadzenia danych: 6 lutego 2023 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 19,3 miesiąca (IQR 12,6-28,7). Odnotowano odpowiednio 92 (88%) przypadki progresji choroby i 75 (71%) zgonów. W całej populacji mPFS i mOS wyniosły odpowiednio 5,2 (95% CI: 4,6-5,8) i 10,3 (95% CI: 7,8-11,6) miesiąca. U 76 (72%) pacjentów osiągnięto kontrolę choroby; spośród nich 25 (24%) miało obiektywną odpowiedź, a 51 (48%) stabilizację choroby. Pierwotną oporność zaobserwowano u 29 (28%) pacjentów. Wśród 76 pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej kontrolę choroby, mediana DpR wyniosła 15% (IQR 2-37). ETS wystąpiło u 28 (37%) pacjentów, a mediana ETS wyniosła 12% (IQR 0-28). Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n = 25), mieli dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (mPFS: 7,5 miesiąca w porównaniu z 5,4 miesiąca; HR: 0,54, 95% CI: 0,33-0,88; p = 0,02) oraz czas przeżycia całkowitego (mOS: 13,3 miesiąca w porównaniu z 11,1 miesiąca; HR: 0,58, 95% CI: 0,33-1,04; p = 0,08) w porównaniu z pacjentami, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (n = 51).	Głębokość odpowiedzi (DpR) wynosząca co najmniej 15% jest czynnikiem korzystnie wpływającym na PFS. Większe początkowe i maksymalne zmniejszenie masy guza jest powiązane z dłuższym przeżyciem i efektywniejszym leczeniem pacjentów z mutacją BRAFV600E mCRC leczeniem encorafenibem i cetuksymabem.																																						

Nazwa/kod badania	Wyniki	Wnioski
Zwart 2024	Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w kohorcie rzeczywistej klinicznej praktyki wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI 6,0-8,3), co było istotnie krótsze niż w randomizowanym badaniu fazy III BEACON (mediana OS 9,3 miesiąca, $p=0,002$). Podgrupy pacjentów wykluczonych z BEACON (np. z przerzutami do mózgu lub bardzo złym stanem ogólnym WHO ≥ 2) miały najgorsze przeżycie: mediana OS 5,0 i 3,9 miesiąca.	Terapia enkorafenibem i cetuksymabem poprawia przeżycie w realnej praktyce, ale wartość tej korzyści jest mniejsza niż w badaniu klinicznym BEACON, głównie z powodu gorszej jakości stanu zdrowia części pacjentów rzeczywistych i obecności przeciwwskazań do leczenia.

BRAF - gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*); MSI-H - nowotwór o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability-high*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); MEK - kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase kinase*); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); ETS - wczesne zmniejszenie guza (ang. *early tumour shrinkage*); DpR - głębokość odpowiedzi (ang. *depth of response*); dMMR - niedobór naprawy niedopasowań (ang. *deficient mismatch repair*); pMMR - sprawna naprawa niedopasowań (ang. *proficient mismatch repair*); MSS - stabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite stable*); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonnki naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*); PD - postępująca choroba (ang. *progressive disease*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*).

2.8.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 analizy ekonomicznej, które umożliwiły przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Wszystkie analizy dotyczyły dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją genu BRAF po wcześniejszym leczeniu systemowym. Wszystkie publikacje oparte były na analizie populacji z badania BEACON CRC (tak jak w niniejszej analizie). W analizie Trouiller 2022 terapia enkorafenib + cetuksymab okazała się kosztowo-efektywna w porównaniu do wszystkich uwzględnionych komparatorów z perspektywy francuskiego systemu opieki zdrowotnej. W analizach Li 2021 i Patel 2021 współczynniki ICER wynosiły odpowiednio \$1 667 226/QALY vs enkorafenib + cetuksymab + binimetynib, \$428 576/QALY vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem oraz \$523 374/QALY vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem i znacznie przerósł próg opłacalności obowiązujący w Stanach Zjednoczonych (\$150 000/QALY).

Leczenie enkorafenib + cetuksymab będzie wiązać się z wyższymi kosztami i będzie generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta – wnioski tożsame jak w ramach niniejszej analizy.

3 Wyniki

3.1 Porównanie vs FOLFIRI/FOLFOX

3.1.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,991. W porównaniu do leczenia FOLFIRI/FOLFOX, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 298 409 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/ FOLFOX	Różnica
Efekty (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	1,358
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,991
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/ FOLFOX	Różnica
Koszty końca życia			
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	217 878
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	254 149	298 409
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 061,41	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:			
Koszt leczenia w 1. linii			
Koszt podania leków w 1. linii			
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków			
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia			
Koszty leczenia przerzutów do mózgu			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty końca życia			
ICER [PLN/LY]			
CUR/ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]			

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,89 (scenariusz C) do 1,22 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od FOLFIRI/FOLFOX.

W większości analizowanych scenariuszy, oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY). W przypadku scenariusza B w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz w scenariuszach A, B, D1, D3, F1, G1, I1 oraz K1 w wariantcie uwzględniającym RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej tego progu.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg[PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy							298 409	-	3 061,41
Scenariusz A (brak dyskontowania)							281 639	-5,62%	3 516,13
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)							242 555	-18,72%	5 837,49
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)							319 972	7,23%	2 378,97
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)							277 238	-7,09%	3 873,66
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)							298 772	0,12%	3 046,43
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)							296 836	-0,53%	3 110,04
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)							298 406	0,00%	3 061,71
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)							298 739	0,11%	3 049,13
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)							295 000	-1,14%	3 229,28
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)							301 623	1,08%	2 903,12
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)							291 637	-2,27%	3 394,84
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)							303 749	1,79%	2 798,45
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)							302 605	1,41%	2 894,22
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)							297 660	-0,25%	3 098,27
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)							299 157	0,25%	3 024,55

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg[PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	298 515	0,04%	3 056,15
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	298 302	-0,04%	3 066,67
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	295 227	-1,07%	3 218,11
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	301 591	1,07%	2 904,71
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	298 409	0,00%	3 061,41
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-3,14%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,72%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,31%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-5,89%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,12%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,40%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,39%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,31%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,76%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	2,18%	■

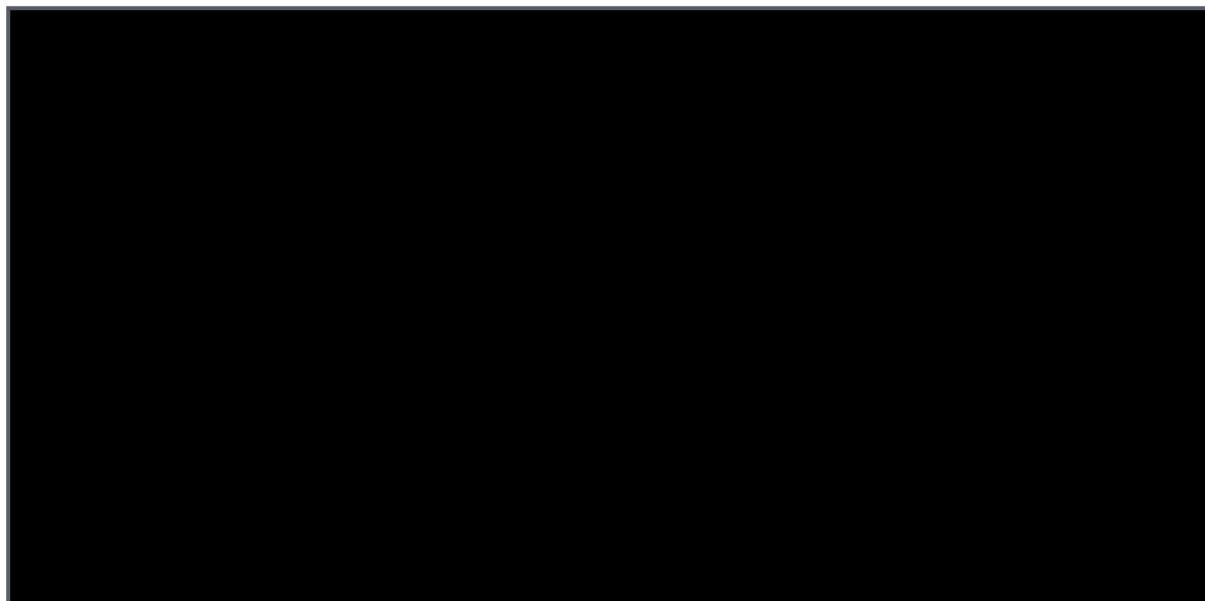
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg[PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,41%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,31%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,31%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,04%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,04%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,30%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,30%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■

3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

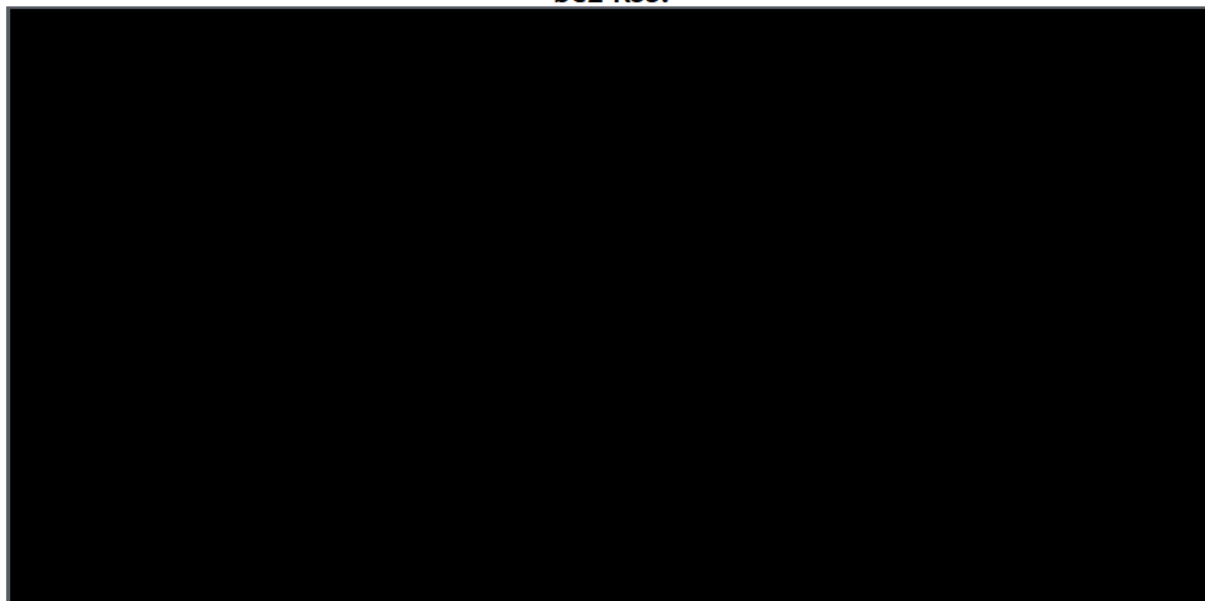
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 9, Rys. 10, Rys. 11 i Rys. 12. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od FOLFIRI/FOLFOX. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 52,40% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 66,40% w przypadku wariantu analizy z RSS.

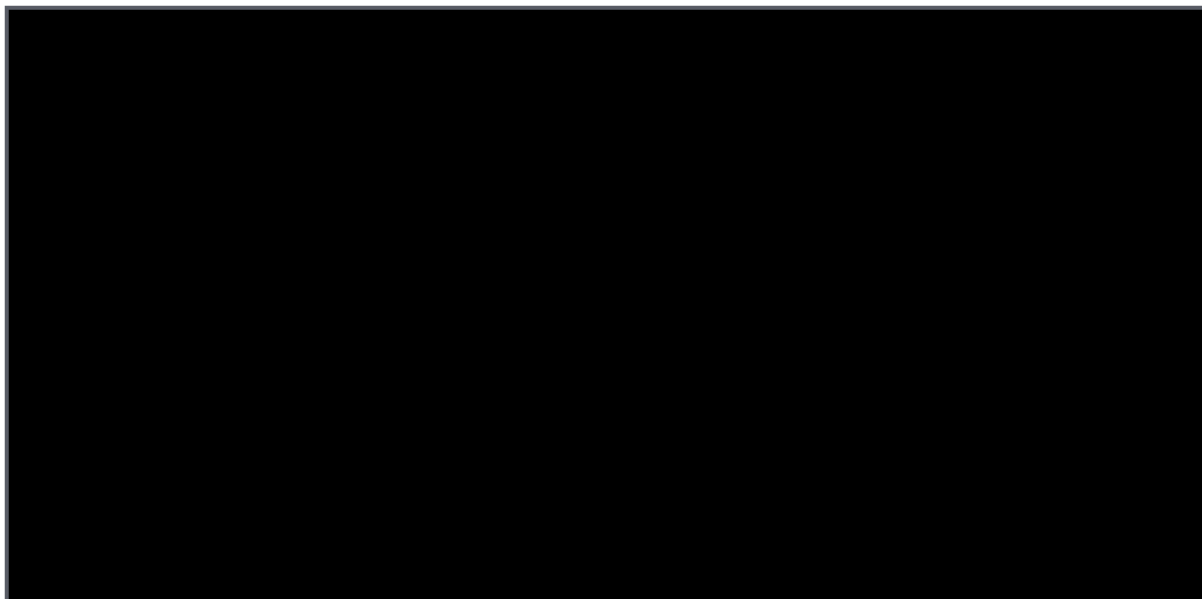
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, bez RSS.



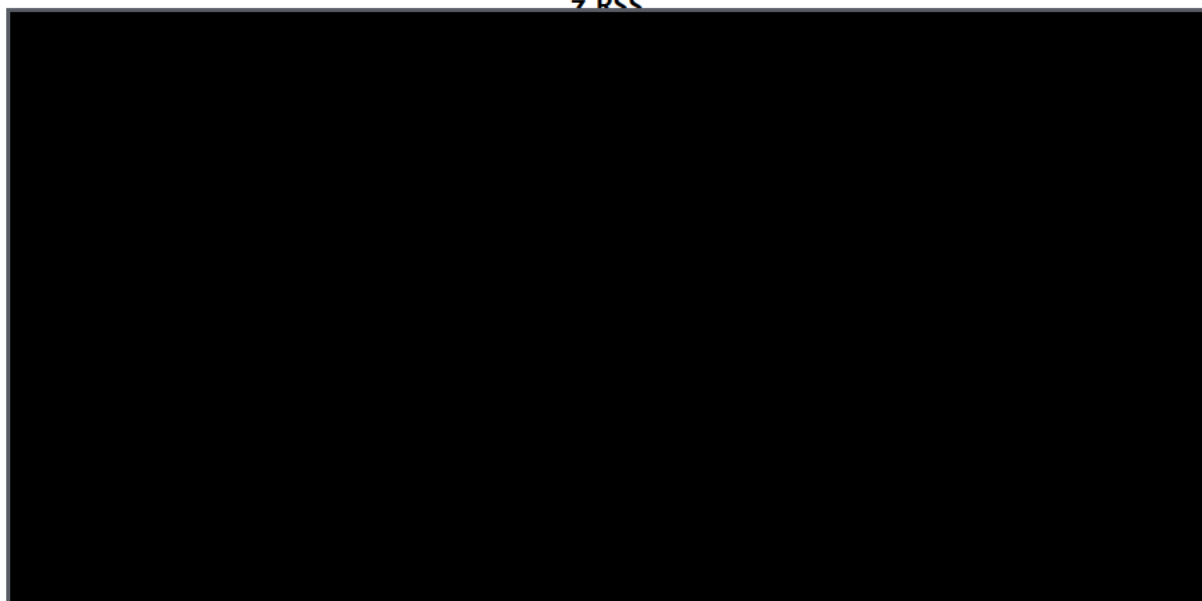
Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, bez RSS.



Rys. 11 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, z RSS.



Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, z RSS



3.2 Porównanie vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab

3.2.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,972. W porównaniu do leczenia FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 303 750 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

██████████
██████████
██████████

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/ FOLFOX + bewacyzumab	Różnica
Efekty (LY)	██████████	██████████	1,336
Efekty (QALY)	██████████	██████████	0,972
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leków w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki paliatywnej	██████████	██████████	██████████
Koszty końca życia	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	221 026
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	242 957	303 750
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 854,81	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leków w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/ FOLFOX + bewacyzumab	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,78 (scenariusz L) do 1,20 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY) w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy. W przypadku wariantu z RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w większości analizowanych scenariuszy - w scenariuszach A, B, D1 i G1 wartość ICUR znajdowała się poniżej tego progu.

Parametrami wpływającymi w największym stopniu na wyniki były: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B) i równoważność skuteczności (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy							303 750	-	2 854,81
Scenariusz A (brak dyskontowania)							285 696	-5,94%	3 314,91
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)							246 100	-18,98%	5 624,00
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)							326 403	7,46%	2 172,80
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)							282 403	-7,03%	3 632,09
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)							304 126	0,12%	2 839,83
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)							302 146	-0,53%	2 901,12
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)							303 754	0,00%	2 854,88
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)							304 085	0,11%	2 842,88
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)							300 940	-0,93%	2 990,52
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)							306 360	0,86%	2 728,79
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)							296 692	-2,32%	3 195,61
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)							309 227	1,80%	2 590,37
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)							308 471	1,55%	2 673,90
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)							303 014	-0,24%	2 890,37
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)							304 487	0,24%	2 819,25

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	303 856	0,03%	2 849,71
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	303 645	-0,03%	2 859,91
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	300 748	-0,99%	2 999,76
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	306 752	0,99%	2 709,86
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	345 084	13,61%	1 805,37
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-3,47%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,98%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,54%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-5,88%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,13%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,40%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,13%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,05%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,83%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	2,20%	■

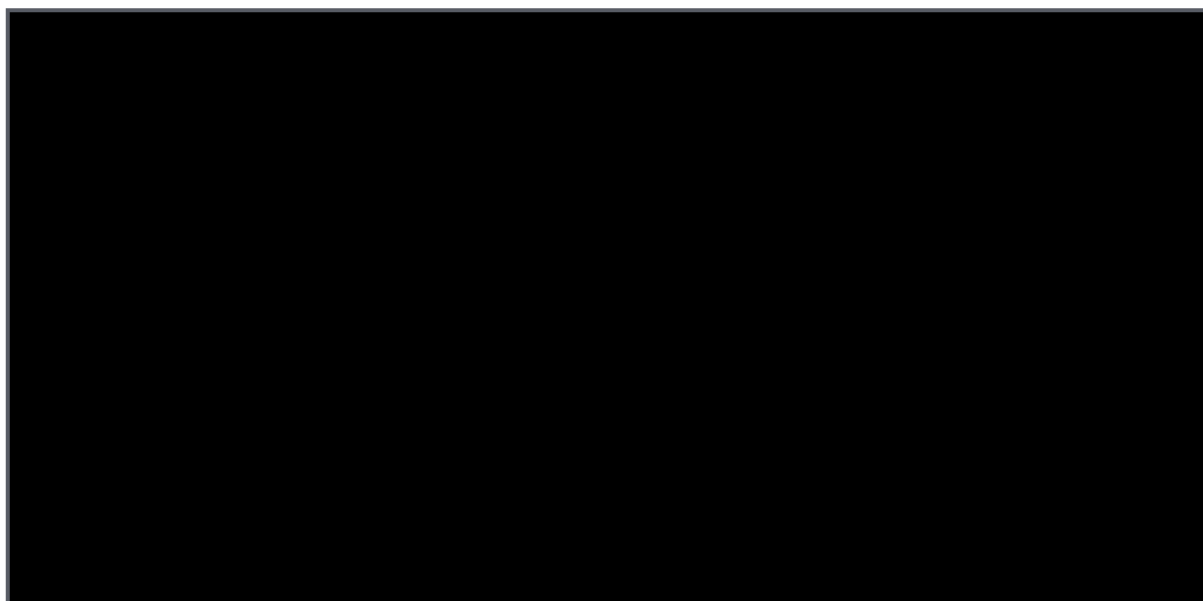
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,55%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,30%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,30%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,04%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,04%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,20%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,20%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	11,27%	■

3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

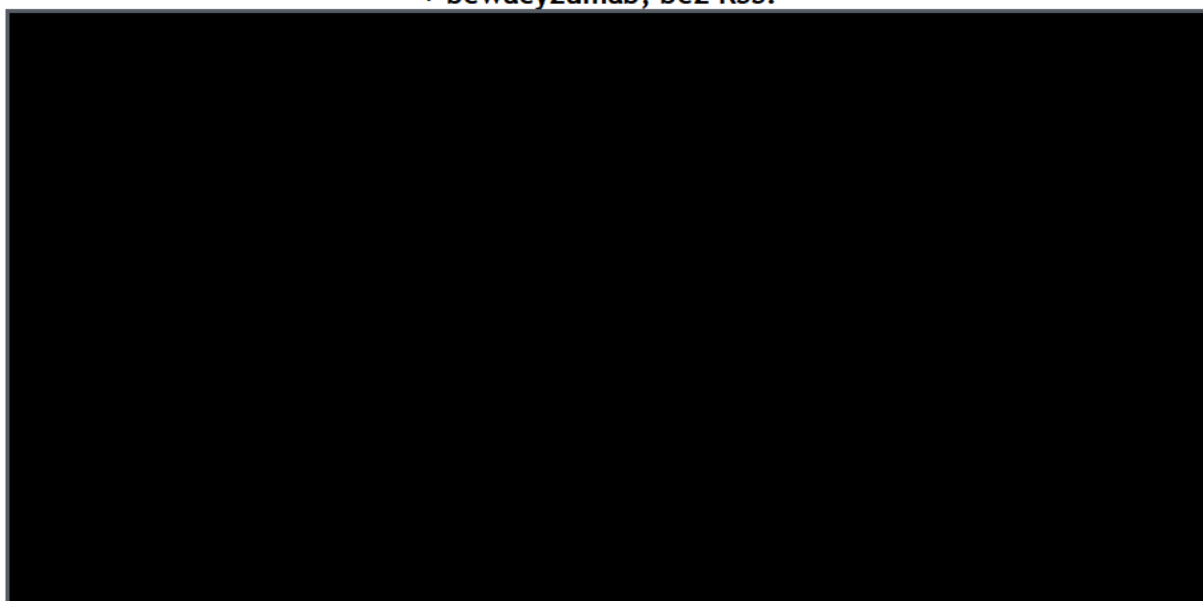
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 13, Rys. 14, Rys. 15 i Rys. 16. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 56,70% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 68,70% w przypadku wariantu analizy z RSS.

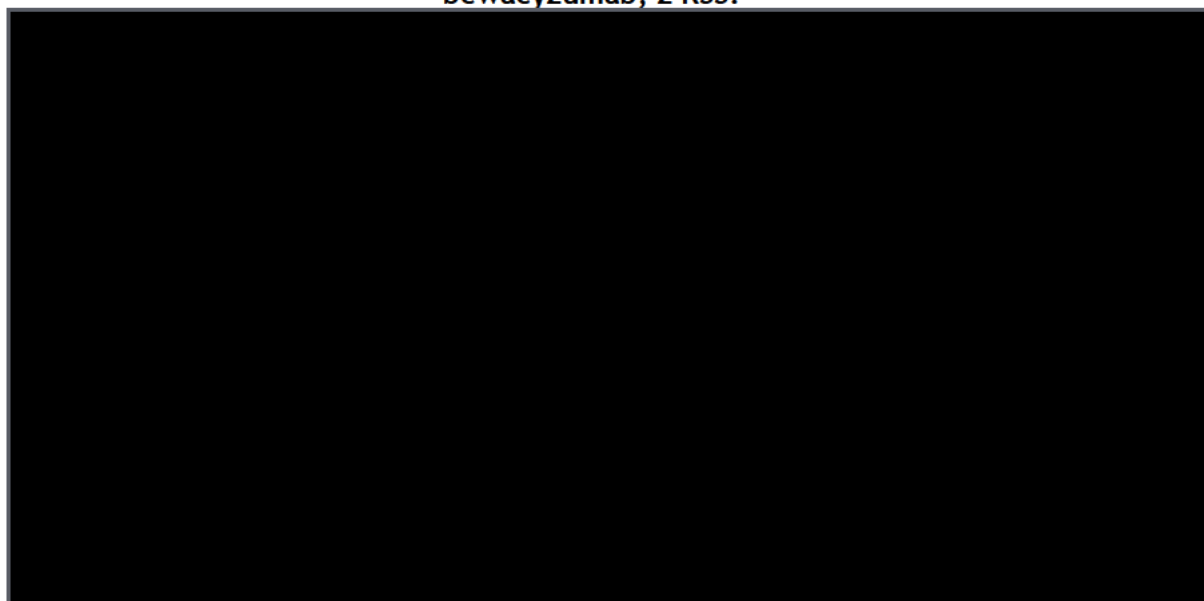
Rys. 13 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, bez RSS.



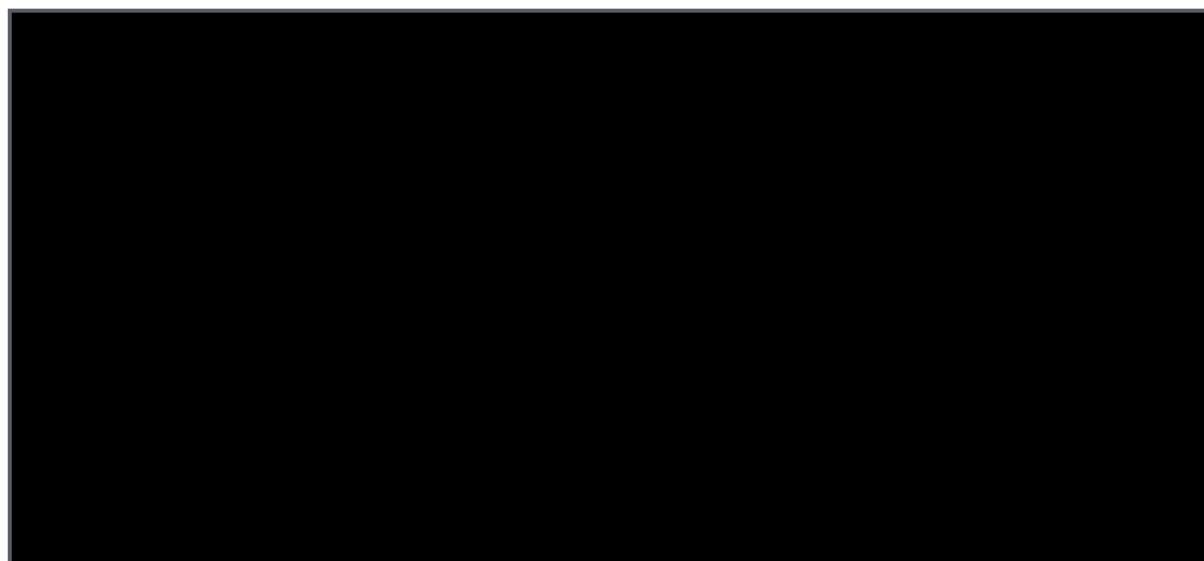
Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, bez RSS.



Rys. 15 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, z RSS.



Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, z RSS.



3.3 Porównanie vs FOLFIRI + aflibercept

3.3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,972. W porównaniu do leczenia FOLFIRI+Aflibercept, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 295 634 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS

i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. Po uwzględnieniu RSS wartość ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast w przypadku nieuwzględnienia RSS - wartość ICUR przekracza ten próg.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI+ Aflibercept	Różnica
Efekty (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	1,336
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,972
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	215 120
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	263 308	295 634
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 246,72	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI+ Aflibercept	Różnica
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,78 (scenariusz L) do 1,20 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od FOLFIRI + aflibercept.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY) w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza B. W przypadku wariantu z RSS, w większości analizowanych scenariuszy, wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności - w scenariuszach C, G2, H i L wartość ICUR znajdowała się powyżej tego progu.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B) i równoważność skuteczności (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy							295 634	-	3 246,72
Scenariusz A (brak dyskontowania)							279 086	-5,60%	3 700,63
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)							239 524	-18,98%	6 015,92
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)							317 324	7,34%	2 565,32
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)							275 281	-6,88%	4 024,01
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)							296 001	0,12%	3 231,74
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)							294 030	-0,54%	3 297,44
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)							295 638	0,00%	3 246,74
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)							295 954	0,11%	3 234,89
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)							293 086	-0,86%	3 369,73
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)							297 980	0,79%	3 133,43
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)							288 563	-2,39%	3 588,15
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)							301 123	1,86%	2 981,68
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)							300 228	1,55%	3 065,82
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)							294 897	-0,25%	3 282,29
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)							296 370	0,25%	3 211,16

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	295 739	0,04%	3 241,62
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	295 528	-0,04%	3 251,82
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	292 632	-1,02%	3 391,67
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	298 635	1,02%	3 101,78
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	335 227	13,39%	2 188,29
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-2,96%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,98%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,36%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-5,67%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,13%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,41%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,06%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,97%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,93%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	2,28%	■

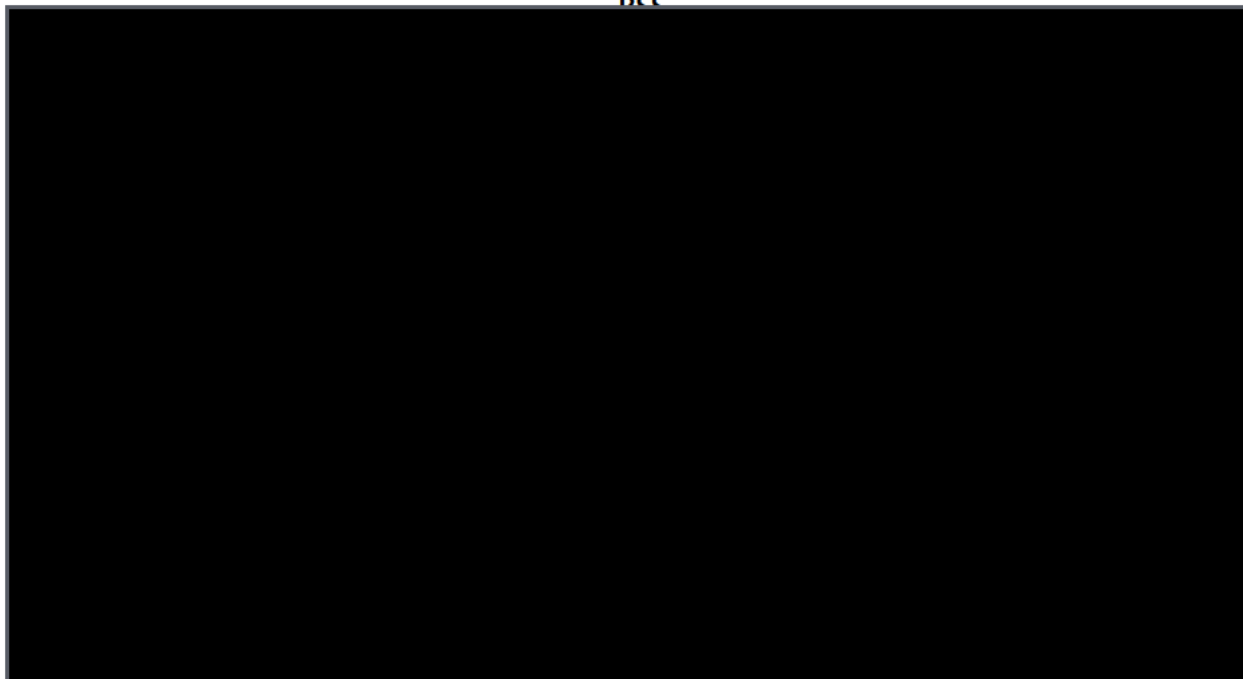
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	FOLFIRI + aflibercept	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,55%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,31%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,31%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,04%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,04%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,24%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,24%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	10,93%	■

3.3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

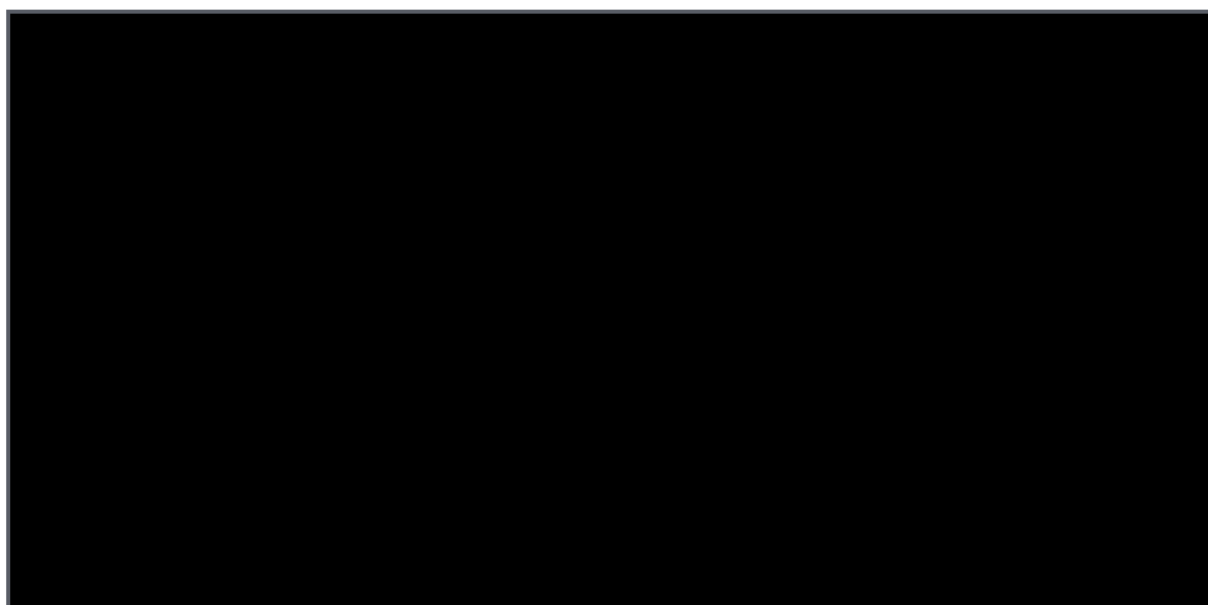
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 17, Rys. 18, Rys. 19 i Rys. 20. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od FOLFIRI+Aflibercept. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 58,20% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 71,20% w przypadku wariantu analizy z RSS.

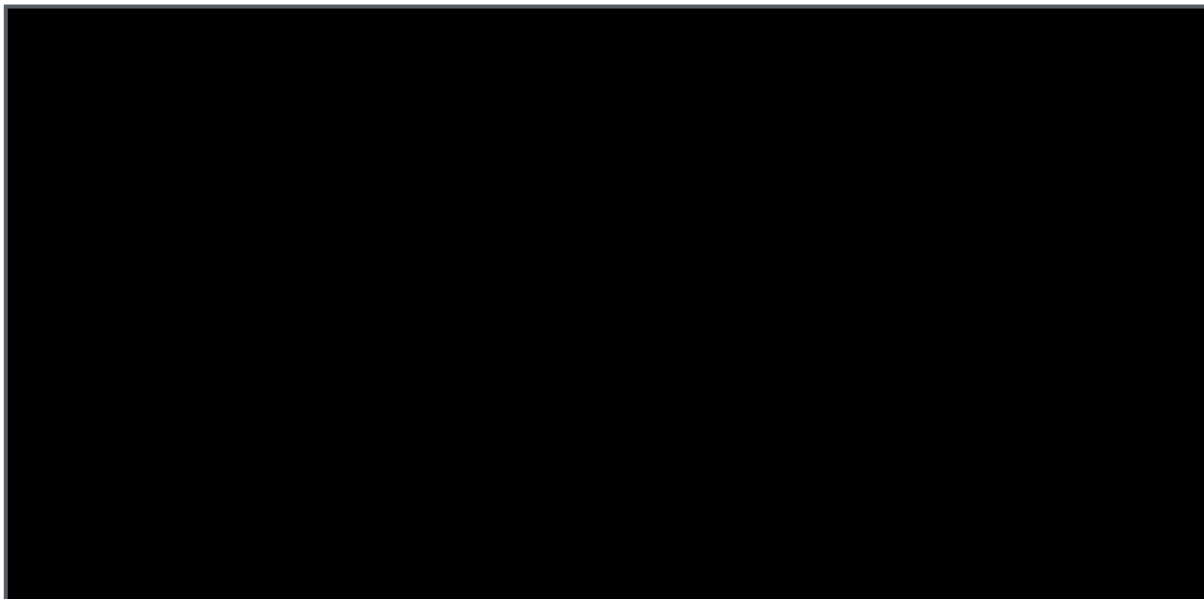
Rys. 17 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept, bez RSS



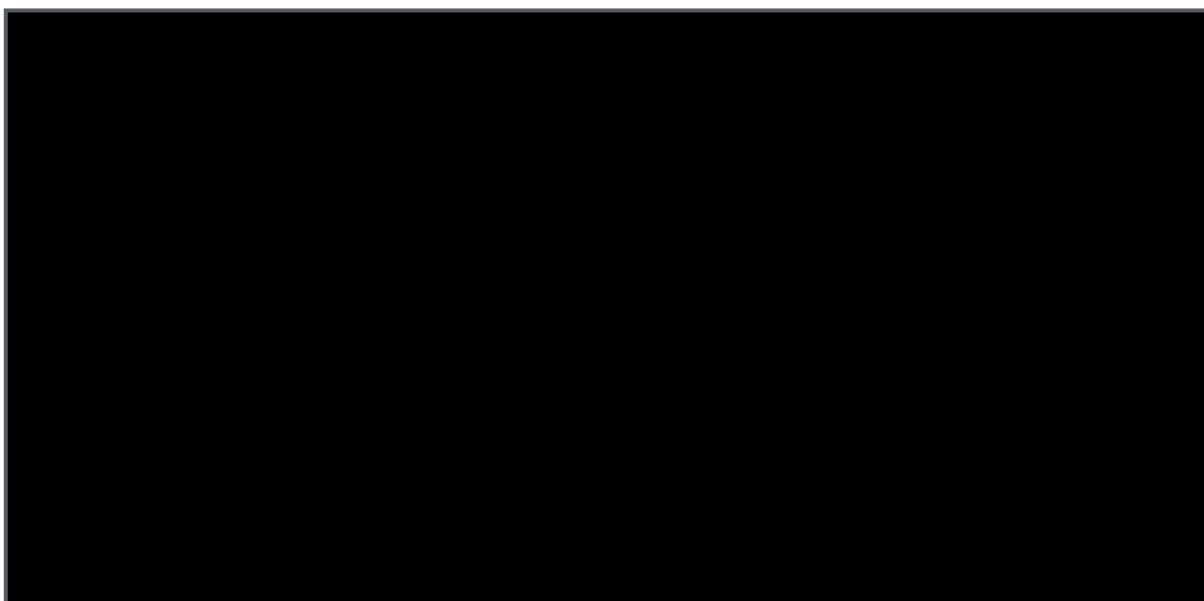
Rys. 18 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept, bez RSS.



Rys. 19 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept, z RSS.



Rys. 20 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept, z RSS.



3.4 Porównanie vs Triflurydyna + typiracyl

3.4.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,991. W porównaniu do leczenia Triflurydyna + typiracyl, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 307 399 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica
Efekty (LY)	[redacted]	[redacted]	1,358
Efekty (QALY)	[redacted]	[redacted]	0,991
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia w 1. linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leków w 1. linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki paliatywnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	224 442
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	229 957	307 399
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 618,69	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia w 1. linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leków w 1. linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.4.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,89 (scenariusz C) do 1,22 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od triflurydyna + typiracyl.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY) w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy. W wariacie z RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w większości analizowanych scenariuszy - w scenariuszach A, B i D1 wartość ICUR znajdowała się poniżej tego progu.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs triflurydyna + typiracyl (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	307 399	-	2 618,69
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	289 059	-5,97%	3 075,93
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	249 863	-18,72%	5 394,77
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	330 002	7,35%	1 935,69
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	284 895	-7,32%	3 442,22
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	307 772	0,12%	2 603,71
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	305 827	-0,51%	2 662,35
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	307 395	0,00%	2 619,08
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	307 746	0,11%	2 606,28
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	303 730	-1,19%	2 799,38
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	308 078	0,22%	2 585,26
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	299 879	-2,45%	2 988,99
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	310 315	0,95%	2 475,09
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	311 722	1,41%	2 451,50
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	306 651	-0,24%	2 655,56
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	308 148	0,24%	2 581,83

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	307 506	0,03%	2 613,44
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	307 292	-0,03%	2 623,95
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	303 333	-1,32%	2 818,94
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	311 466	1,32%	2 418,44
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	307 399	0,00%	2 618,69
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-3,65%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,72%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,50%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-6,21%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,12%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,39%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,44%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,27%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,96%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,15%	■

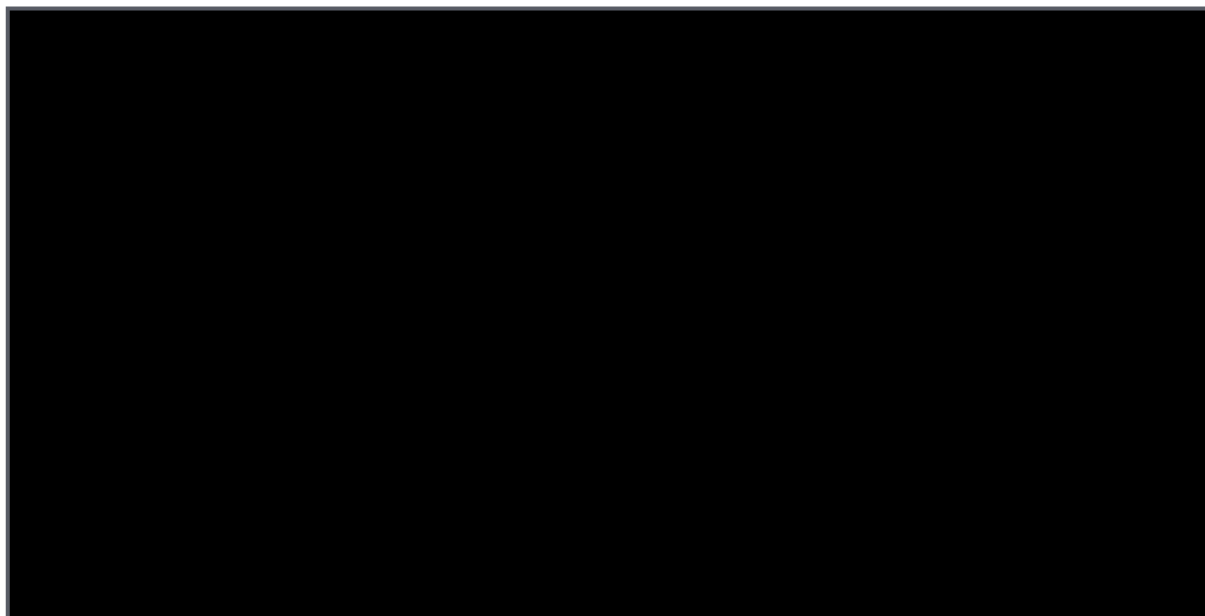
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,41%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,29%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,29%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,04%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,04%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,60%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,60%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■

3.4.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

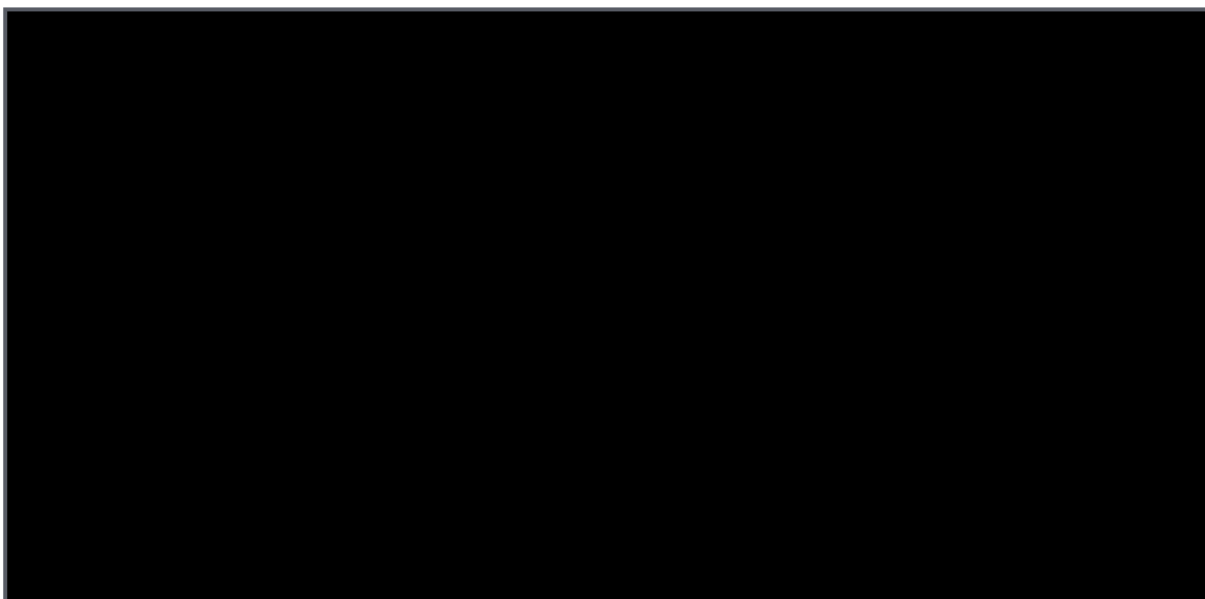
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 21, Rys. 22, Rys. 23 i Rys. 24. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od Triflurydyna + typiracyl. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 47,80% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 63,50% w przypadku wariantu analizy z RSS.

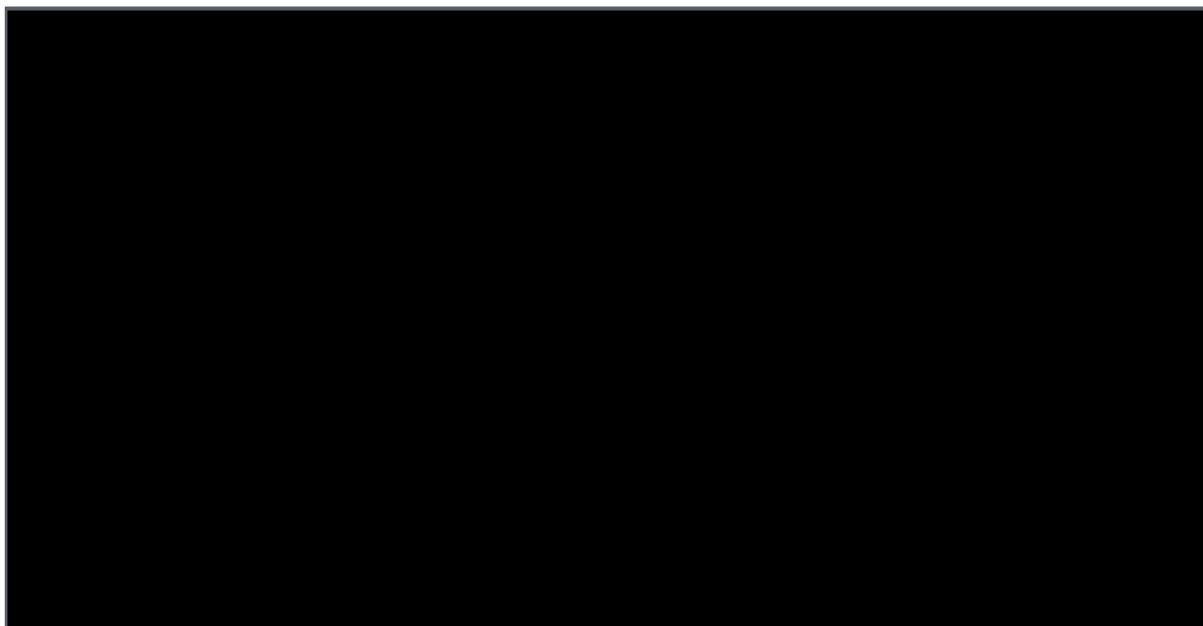
Rys. 21 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, bez RSS.



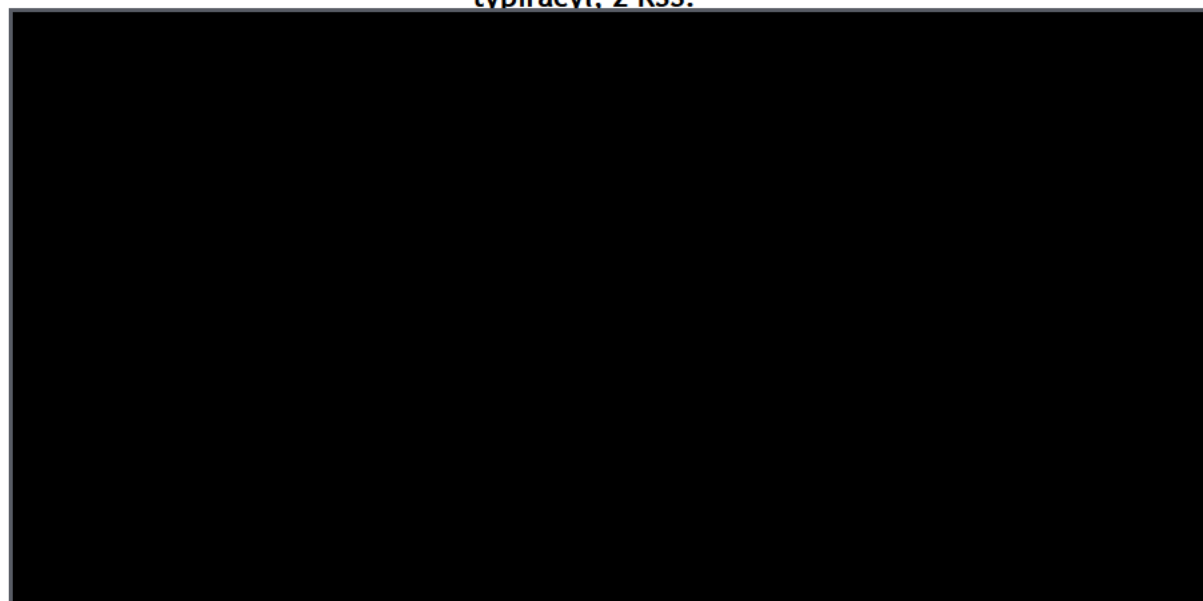
Rys. 22 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, bez RSS.



Rys. 23 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, z RSS.



Rys. 24 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, z RSS.



3.5 Porównanie vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab

3.5.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,972. W porównaniu do leczenia Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, w perspektywie dożywotniej, koszt

ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 310 426 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

[REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica
Efekty (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	1,336
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,972
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	225 883
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	226 219	310 426
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 532,48	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.5.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,78 (scenariusz L) do 1,20 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.

W przypadku wariantu bez i z RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariuszy B i D1 w wariantcie uwzględniającym RSS.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B) oraz równowaga skuteczności (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy							310 426	-	2 532,48
Scenariusz A (brak dyskontowania)							291 230	-6,18%	2 991,94
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)							251 509	-18,98%	5 301,68
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)							333 864	7,55%	1 850,17
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)							288 261	-7,14%	3 309,77
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)							310 809	0,12%	2 517,50
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)							308 822	-0,52%	2 575,17
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)							310 430	0,00%	2 532,57
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)							310 771	0,11%	2 520,53
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)							306 699	-1,20%	2 712,43
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)							313 940	1,13%	2 362,79
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)							302 750	-2,47%	2 903,08
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)							311 832	0,45%	2 464,56
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)							315 250	1,55%	2 351,58
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)							309 689	-0,24%	2 568,04
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)							311 162	0,24%	2 496,92

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	310 531	0,03%	2 527,38
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	310 320	-0,03%	2 537,58
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	306 706	-1,20%	2 712,06
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	314 145	1,20%	2 352,90
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	360 313	16,07%	1 213,80
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-3,82%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,98%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,67%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-6,05%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,13%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,39%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,46%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,37%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-3,00%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,55%	■

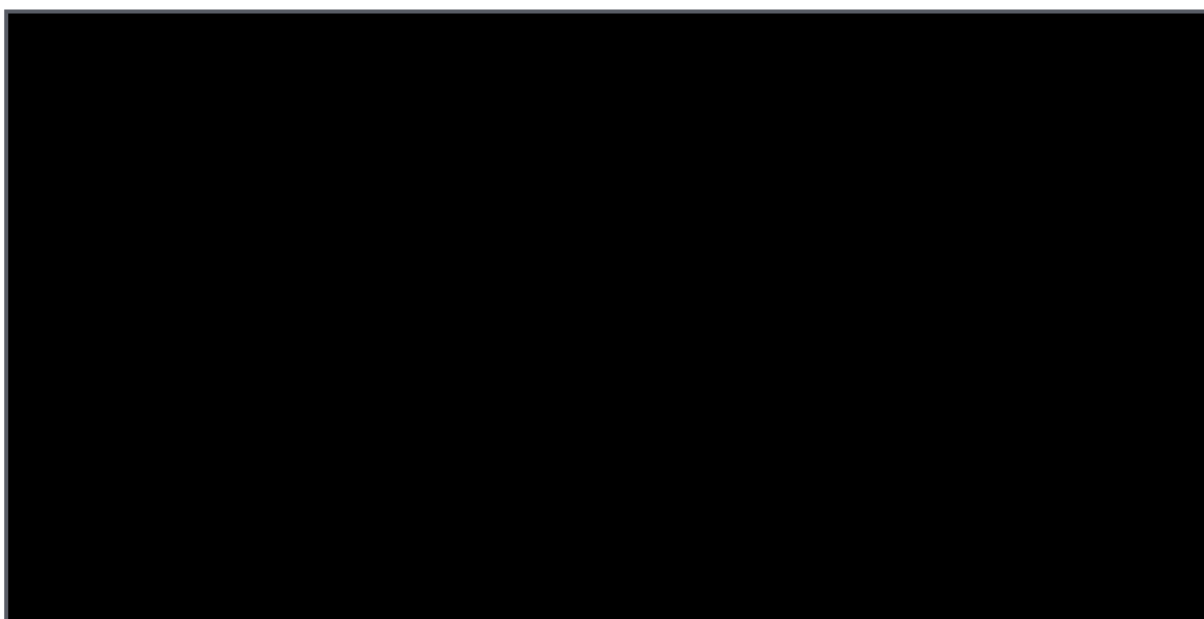
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,55%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,29%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,29%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,04%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,04%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,45%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,45%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	14,32%	■

3.5.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

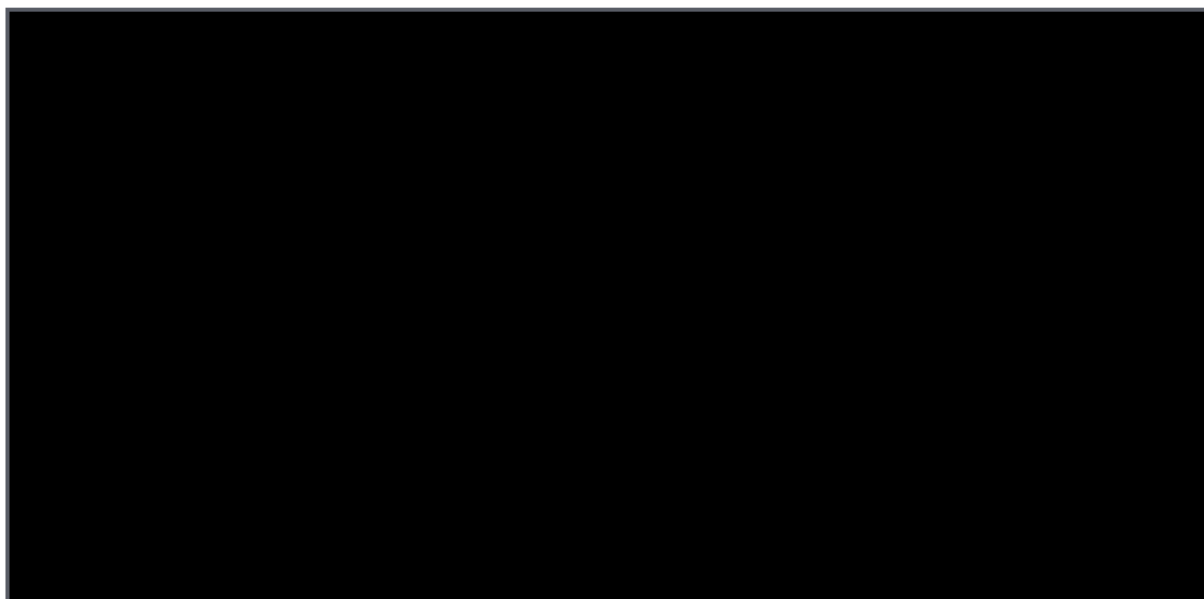
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 25, Rys. 26, Rys. 27 i Rys. 28. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 54,20% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 68,00% w przypadku wariantu analizy z RSS.

Rys. 25 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, bez RSS.



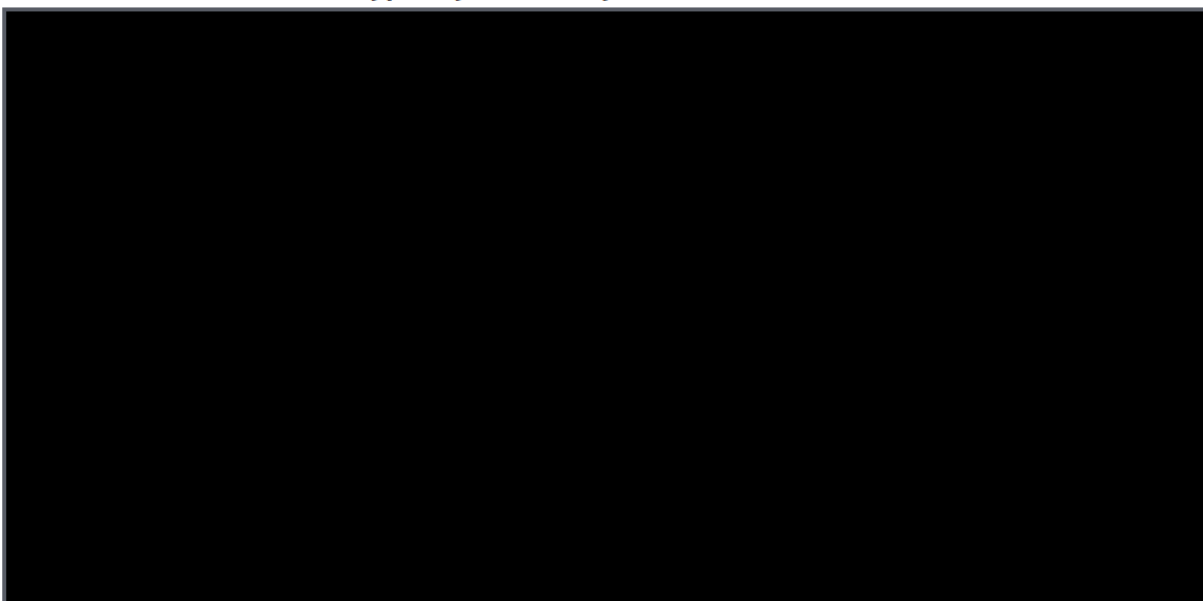
Rys. 26 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, bez RSS.



Rys. 27 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, z RSS.



Rys. 28 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, z RSS.



3.6 Porównanie vs Regorafenib

3.6.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,991. W porównaniu do leczenia regorafenibem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 289 601 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. Po uwzględnieniu RSS wartość ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast w przypadku nieuwzględnienia RSS - wartość ICUR przekracza ten próg.

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica
Efekty (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	1,358
Efekty (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,991
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki paliatywnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	211 447
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	277 851	289 601
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 495,15	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków w 1. linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.6.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,89 (scenariusz C) do 1,22 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od regorafenibu.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY) w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza B. W przypadku wariantu z RSS, w większości analizowanych scenariuszy, wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności - w scenariuszu C wartość ICUR znajdowała się powyżej tego progu.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs regorafenib (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	289 601	-	3 495,15
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	274 484	-5,22%	3 940,58
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	235 396	-18,72%	6 271,23
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	310 139	7,09%	2 813,53
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	269 531	-6,93%	4 307,95
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	289 954	0,12%	3 480,17
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	288 028	-0,54%	3 548,66
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	289 598	0,00%	3 495,38
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	289 915	0,11%	3 483,01
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	286 113	-1,20%	3 666,87
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	292 889	1,14%	3 333,23
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	282 698	-2,38%	3 835,04
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	295 068	1,89%	3 225,92
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	293 673	1,41%	3 327,96
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	288 852	-0,26%	3 532,02
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	290 349	0,26%	3 458,29

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Regorafenib	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Regorafenib	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	289 707	0,04%	3 489,90
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	289 494	-0,04%	3 500,41
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	285 681	-1,35%	3 688,16
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	293 520	1,35%	3 302,15
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	289 601	0,00%	3 495,15
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-2,56%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,72%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,11%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-5,65%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,12%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,41%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,48%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,39%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,92%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	2,32%	■

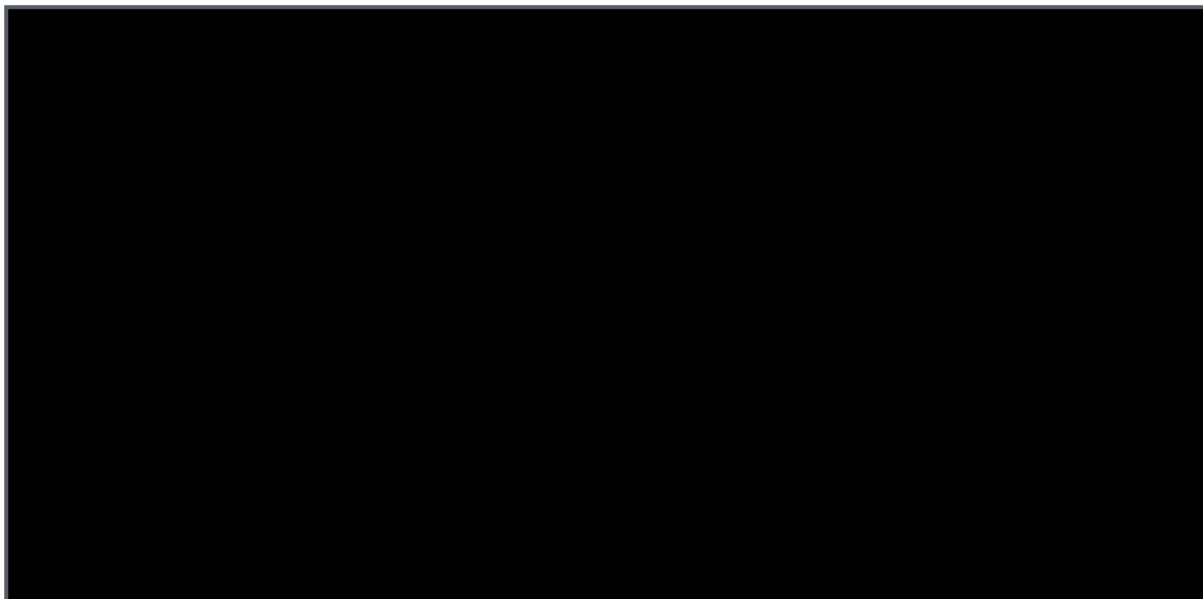
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Regorafenib	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,41%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,32%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,32%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,05%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,05%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,66%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,66%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■

3.6.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

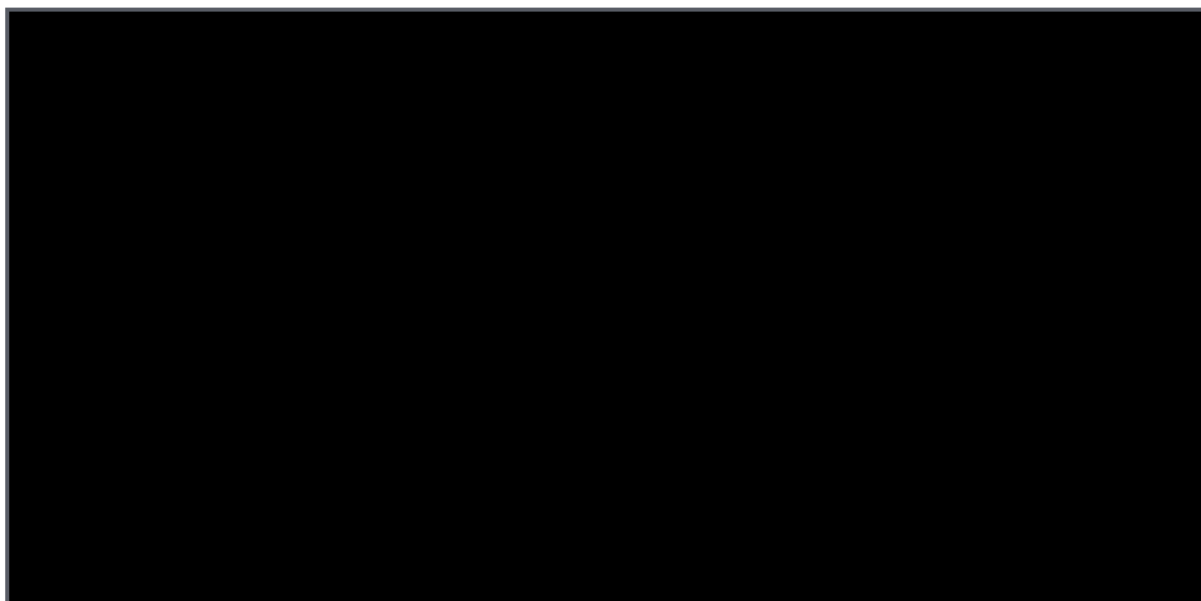
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 29, Rys. 30, Rys. 31 i Rys. 32. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od Regorafenib. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 54,40% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 69,30% w przypadku wariantu analizy z RSS.

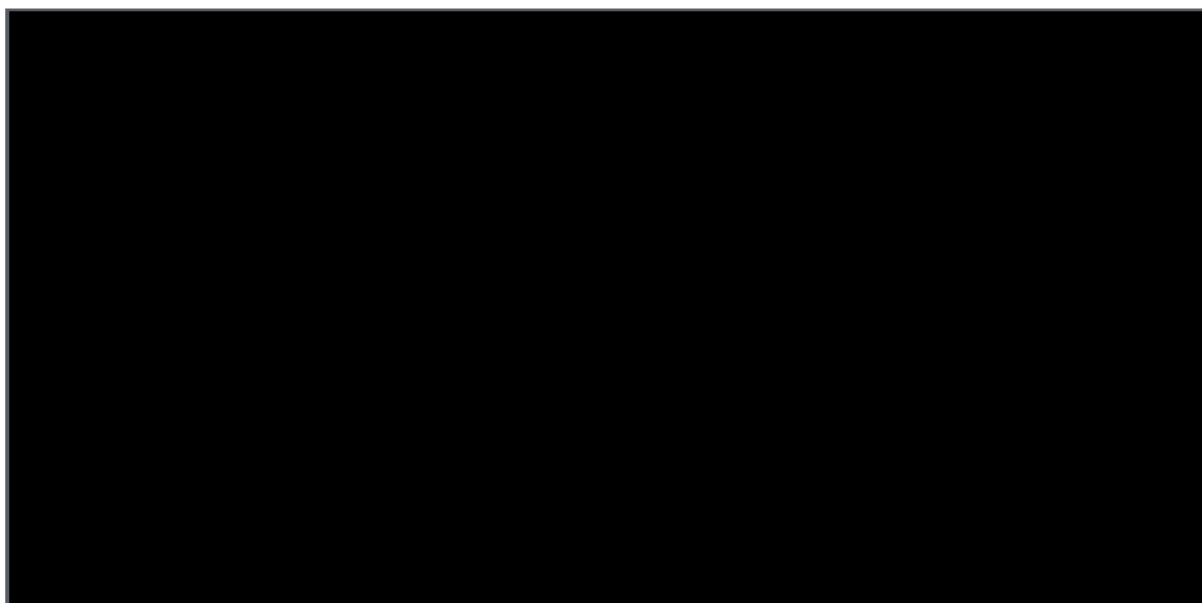
Rys. 29 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, bez RSS.



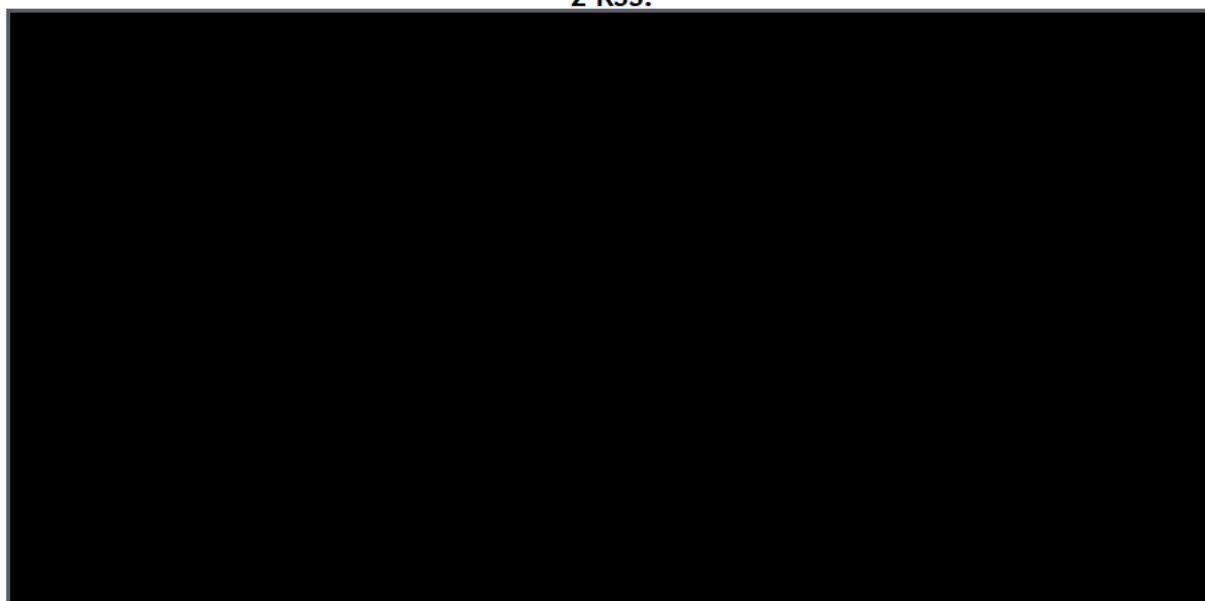
Rys. 30 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, bez RSS.



Rys. 31 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, z RSS.



Rys. 32 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, z RSS.



3.7 Porównanie vs Frukwintynib

3.7.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z cetuksymabem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,991. W porównaniu do leczenia frukwintynibem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 286 197 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. Po uwzględnieniu RSS wartość ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast w przypadku nieuwzględnienia RSS - wartość ICUR przekracza ten próg.

██
██
██

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Frukwtynib.

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Frukwtynib	Różnica
Efekty (LY)	██████████	██████████	1,358
Efekty (QALY)	██████████	██████████	0,991
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym:	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leków w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki paliatywnej	██████████	██████████	██████████
Koszty końca życia	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	208 962
CUR/ICUR [PLN/QALY]	286 417	287 008	286 197
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 662,74	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym:	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leków w 1. linii	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania i terapii niefarmakologicznej w 1. linii leczenia	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Braftovi® + Erbitux®	Frukwentynib	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia + podanie leków	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i terapii nefarmakologicznej w 2. i kolejnych liniach leczenia	██████	██████	██████
Koszty leczenia przerzutów do mózgu	██████	██████	██████
Koszt opieki paliatywnej	██████	██████	██████
Koszty końca życia	██████	██████	██████
ICER [PLN/LY]	██████	██████	██████
CUR/ICUR [PLN/QALY]	██████	██████	██████
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	██████	██████	██████

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.7.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Erbitux® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,89 (scenariusz C) do 1,22 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od frukwentynibu.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY) w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza B. W przypadku wariantu z RSS, w większości analizowanych scenariuszy, wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności - jedynie w scenariuszu C wartość ICUR znajdowała się powyżej tego progu.

Parametrem wpływającym w największym stopniu na wyniki było: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 48 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib (komparator).

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Erbitux®	Frukwintynib	Różnica	Braftovi® + Erbitux®	Frukwintynib	Różnica			
Bez RSS									
Podstawowy							286 197	-	3 662,74
Scenariusz A (brak dyskontowania)							271 709	-5,06%	4 105,18
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)							232 629	-18,72%	6 438,82
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)							306 341	7,04%	2 981,41
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)							266 571	-6,86%	4 474,71
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)							286 547	0,12%	3 647,75
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)							284 625	-0,55%	3 718,13
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)							286 196	0,00%	3 662,93
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)							286 505	0,11%	3 650,65
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)							282 710	-1,22%	3 834,45
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)							289 485	1,15%	3 500,82
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)							279 295	-2,41%	4 002,62
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)							291 665	1,91%	3 393,51
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)							290 222	1,41%	3 495,55
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)							285 449	-0,26%	3 699,60
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)							286 946	0,26%	3 625,87

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Frukwentynib	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Frukwentynib	Różnica			
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	286 304	0,04%	3 657,48
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	286 091	-0,04%	3 667,99
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	282 278	-1,37%	3 855,74
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	290 117	1,37%	3 469,73
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	286 197	0,00%	3 662,74
Z RSS									
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	-	■
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	■	-2,32%	■
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	■	■	■	■	■	■	■	-18,72%	■
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	■	■	■	■	■	■	■	6,03%	■
Scenariusz D1 (krzywa OS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	-5,54%	■
Scenariusz D2 (krzywa PFS dla interwencji - Log-normal)	■	■	■	■	■	■	■	0,13%	■
Scenariusz D3 (krzywa TTD dla interwencji - Gamma)	■	■	■	■	■	■	■	-0,42%	■
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,10%	■
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,50%	■
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,41%	■
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-2,97%	■
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	2,35%	■

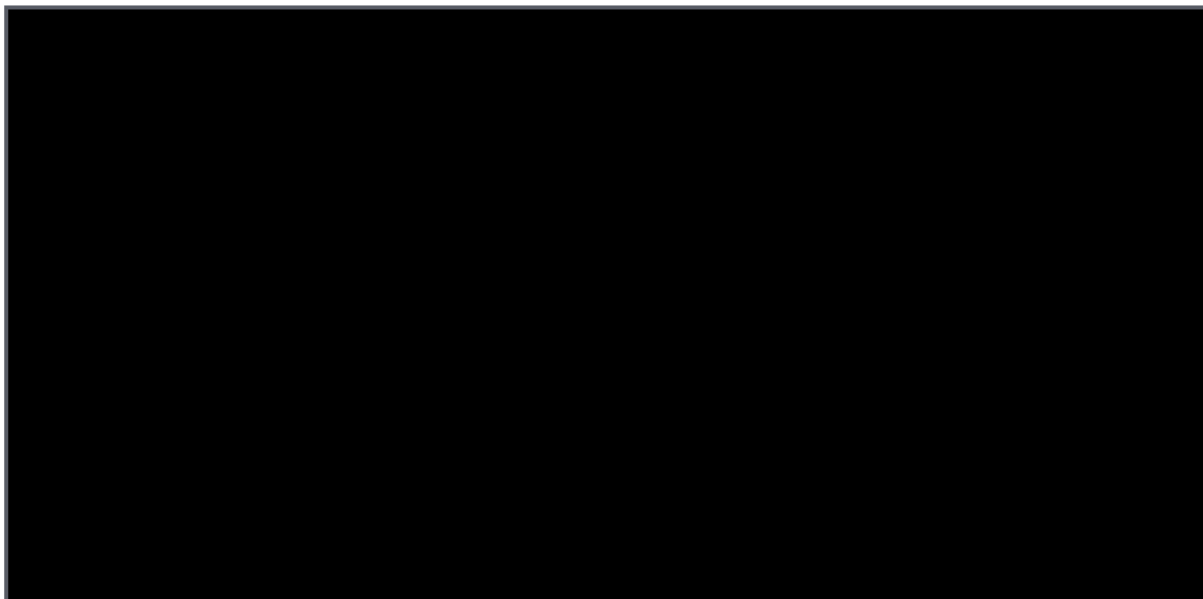
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]
	Braftovi® + Eribitux®	Frukwintynib	Różnica	Braftovi® + Eribitux®	Frukwintynib	Różnica			
Scenariusz H (zrównanie wartości użyteczności)	■	■	■	■	■	■	■	1,41%	■
Scenariusz I1 (koszt konsultacji medycznych - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,32%	■
Scenariusz I2 (koszt konsultacji medycznych - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,32%	■
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	0,05%	■
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-0,05%	■
Scenariusz K1 (koszt podania dożylnego - niższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	-1,68%	■
Scenariusz K2 (koszt podania dożylnego - wyższa wartość)	■	■	■	■	■	■	■	1,68%	■
Scenariusz L (równowaga skuteczności)	■	■	■	■	■	■	■	0,00%	■

3.7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

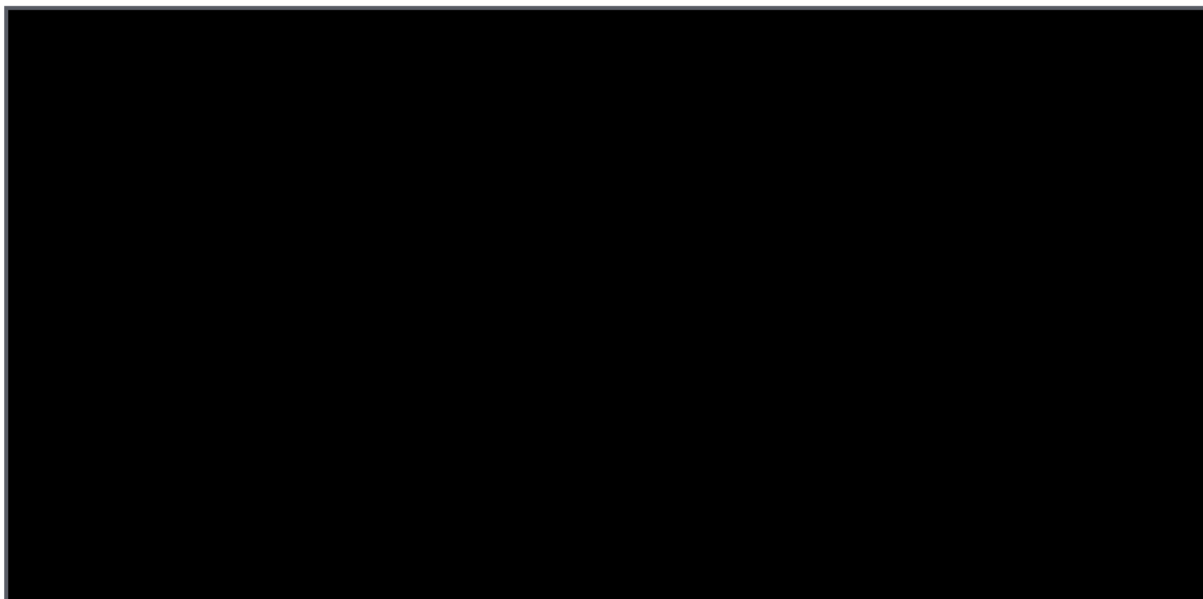
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 33, Rys. 34, Rys. 35 i Rys. 36. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w większości przypadków wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od frukwintynibu. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Erbitux® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 51,80% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- 68,90% w przypadku wariantu analizy z RSS.

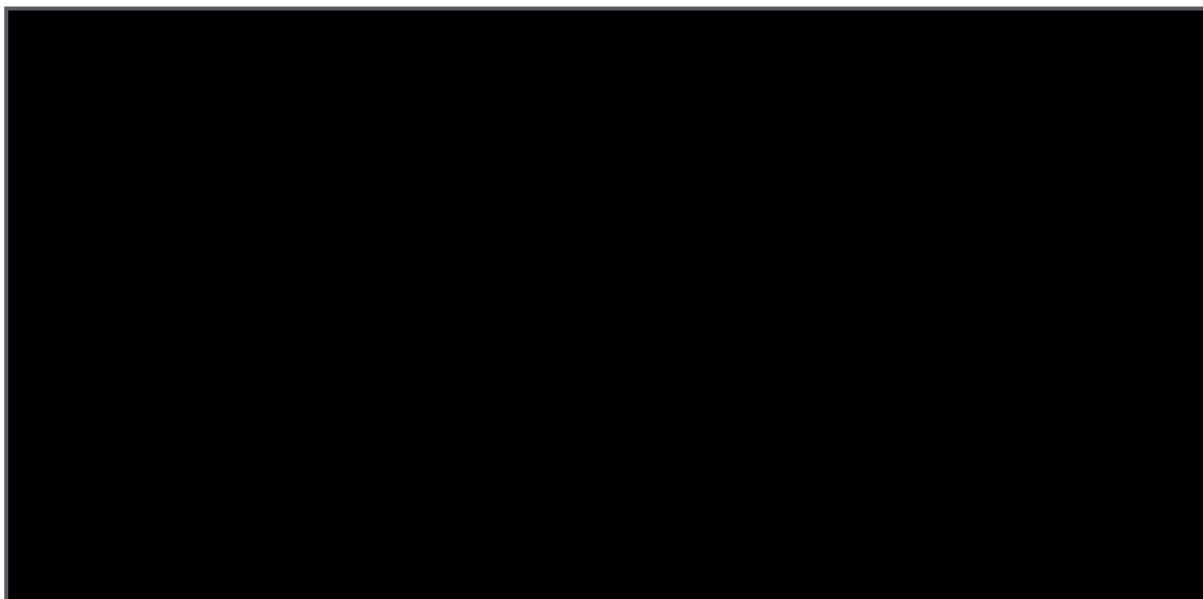
Rys. 33 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, bez RSS.



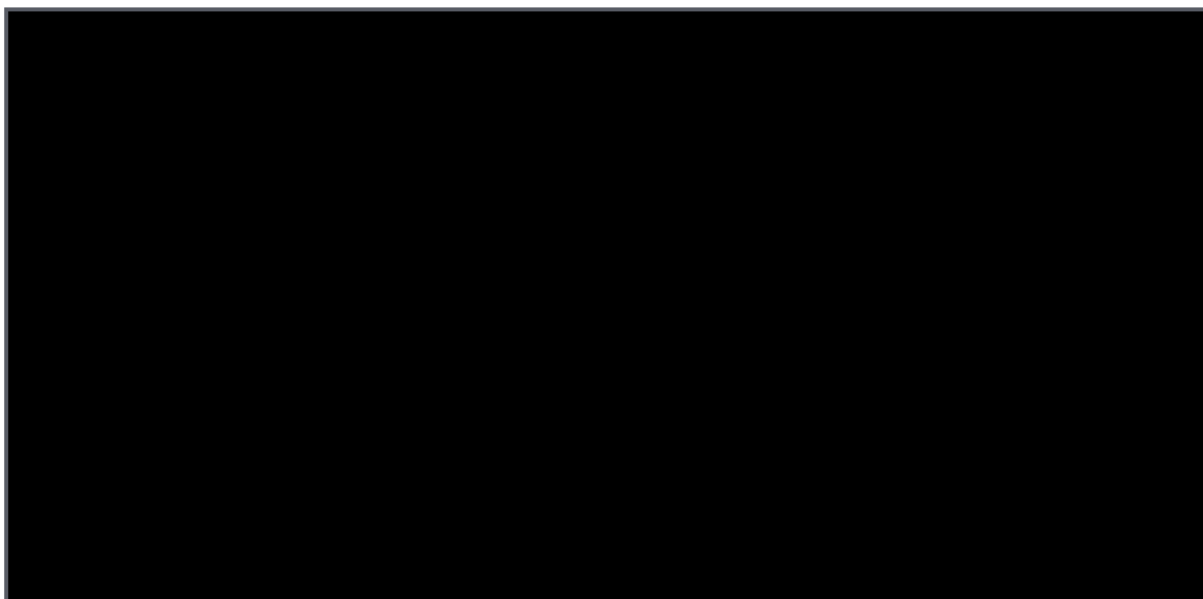
Rys. 34 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, bez RSS.



Rys. 35 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, z RSS.



Rys. 36 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, z RSS.



3.8 Cena wynikająca z art. 13.3

Ponieważ analiza kliniczna nie obejmuje randomizowanych badań klinicznych potwierdzających wyższość wnioskowanego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (w rozumieniu ustawy o świadczeniach), w niniejszym rozdziale przedstawiono cenę zbytu netto leku wyliczoną w taki sposób, aby koszt jego stosowania nie przewyższał kosztu technologii medycznej aktualnie finansowanej ze środków publicznych, charakteryzującej się najkorzystniejszym współczynnikiem efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na fakt, że triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab stanowi technologię o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR), poniżej zaprezentowano oszacowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie zapewniającym, że koszt jej stosowania nie będzie wyższy niż koszt terapii triflurydyną + typiracylem + bewacyzumabem.

Tab. 49 Cena Braftovi® wynikająca z art. 13.3.

Cena zbytu netto enkorafenibu wynikająca z art. 13.3	
--	--

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Koszty zdarzeń niepożądanych dla wnioskowanej technologii są wyższe niż dla technologii opcjonalnych. W badaniu BEACON nie zaobserwowano istotnych różnic na niekorzyść enkorafenibu w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE w stopniu 3 lub wyższym: 50% w grupie enkorafenib + cetuksymab vs 61% w grupie kontrolnej; przerwanie leczenia: 8% w grupie enkorafenib + cetuksymab vs 11% w grupie kontrolnej; zgony związane z AE: 3% w grupie enkorafenib + cetuksymab vs 4% w grupie kontrolnej), co sugeruje, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wysokość tych kosztów jest toksyczność cetuksymabu, który nie jest obecnie stosowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
- Ze względu na budowę modelu założono, że koszt podania leczenia dożylnego jest jednakowy dla wszystkich leków, niezależnie czy są one refundowane w ramach programu lekowego czy katalogu chemioterapii.
- Ze względu na konstrukcję modelu założono, że rodzaj leczenia nie wpływa na zmianę zużycia zasobów monitorowania leczenia.
- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) schematów: FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept oraz triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.
- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) schematów: FOLFIRI/FOLFOX, triflurydyna + typiracyl, regorafenib oraz frukwintynib.
- Ze względu na brak danych założono, że odsetek pacjentów poddanych kolejnym terapiom jest jednakowy dla wszystkich technologii opcjonalnych i jest tożsamy z tym w ramieniu kontrolnym badania BEACON.
- Ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii, przyjęto założenie, że koszty monitorowania leczenia chemioterapią będą takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego.
- Ze względu na brak danych dotyczących wartości użyteczności przed i po progresji choroby dla technologii opcjonalnych, dla wszystkich komparatorów wykorzystano wartości użyteczności z ramienia kontrolnego BEACON CRC.
- Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej.
- Ze względu na brak danych założono, że wartości RDI dla schematów FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab oraz FOLFIRI + aflibercept są tożsame z ramieniem kontrolnym w badaniu BEACON.

- W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 10% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS.

W przypadku brania pod uwagę cen bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS w większości wariantów analizy podstawowej uzyskano wartości ICUR nieznacznie powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821/QALY). ICUR poniżej progu opłacalności uzyskano w przypadku uwzględnienia RSS dla następujących komparatorów: FOLFIRI + aflibercept, regorafenib i frukwintynib.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem zawsze pozostaje droższe od technologii opcjonalnych, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy są: dyskontowanie wyłącznie kosztów (scenariusz B) i równowaga skuteczności (scenariusz L).

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem jest zawsze droższe od technologii opcjonalnych (zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS, jak i z uwzględnieniem RSS), ale we wszystkich symulacjach wiąże się również z przyrostem QALY.

Prawdopodobieństwo, że leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z leczeniem technologiami opcjonalnymi jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821/QALY) w zależności od wybranych ustawień analizy waha się od 47,80% do 58,20% dla wariantu bez uwzględnienia RSS oraz od 63,50% do około 71,20% dla wariantu z uwzględnieniem RSS.

6 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie enkorafenib+cetuksymab jest droższe od technologii opcjonalnych, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego schematu podziału ryzyka, w przypadku 3 z 7 analizowanych porównań uzyskano wartości ICUR poniżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), czyli są one kosztowo-efektywne. Wartość ICUR dla pozostałych komparatorów tylko nieznacznie przekraczają ww. próg opłacalności.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym;
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 28.08.2025.

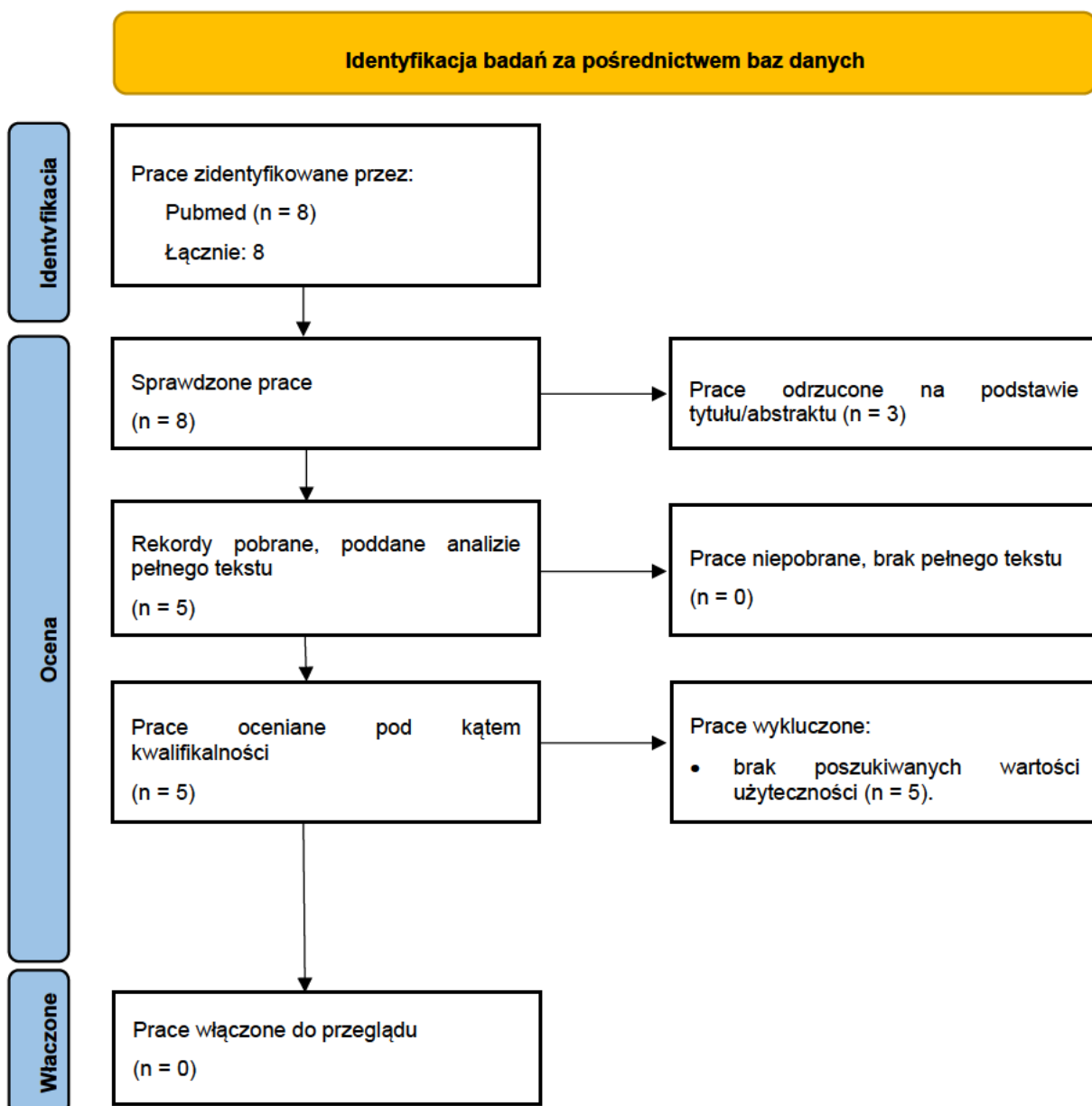
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colorectal Neoplasms [MeSH Terms]	258 599
#2	Colorectal Neoplasms [Text Word]	130 102
#3	Colorectal cancer [Text Word]	155 514
#4	#1 OR #2 OR #3	306 254
#5	Oncogene [Text Word]	313 267
#6	BRAF [Text Word]	26 222
#7	BRAF V600E [Text Word]	6 740
#8	#5 OR #6 OR #7	324 494
#9	#4 AND #8	15 958
#10	Euroqol [Text Word]	10 012
#11	EQ-5D [Text Word]	15 750
#12	#10 OR #11	20 143
#13	#9 AND #12	8

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 8 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 37.

Rys. 37. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W poniższej tabeli zestawiono prace wyłączone z przeglądu użyteczności po analizie pełnego tekstu.

Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Odom 2011	Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, Wolf M, Wiezorek J. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2011 Feb;26(2):173-81	Brak poszukiwanych wartości użyteczności - niewłaściwe terapie.
Graham 2016	Graham CN, Maglinte GA, Schwartzberg LS, Price TJ, Knox HN, Hechmati G, Hjelmgren J, Barber B, Fakih MG. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. <i>Clin Ther.</i> 2016 Jun;38(6):1376-1391	Brak poszukiwanych wartości użyteczności - niewłaściwe terapie.
OBELIX	Antonuzzo L, Giommoni E, Pastorelli D, Latiano T, Pavese I, Azzarello D, Aieta M, Pastina I, Di Fabio F, Bertolini A, Corsi DC, Mogavero S, Angelini V, Pazzagli M, Di Costanzo F. Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015 Jun 21;21(23):7281-8	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Jiang 2024	Jiang Y, Zhao M, Tang W, Zheng X. Impacts of systemic treatments on health-related quality of life for patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2024 Feb 9;24(1):188	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Riesco-Martínez 2016	Riesco-Martínez MC, Berry SR, Ko YJ, Mittmann N, Giotis A, Lien K, Wong WW, Chan KK. Cost-Effectiveness Analysis of Different Sequences of the Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Wild-Type KRAS Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Oncol Pract.</i> 2016 Jun;12(6):e710-23	Brak poszukiwanych wartości użyteczności - brak wartości użyteczności dla poszczególnych terapii.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania encorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- komparatora;
- horyzontu czasowego;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 27.08.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	encorafenib [Supplementary Concept]	213
#2	encorafenib [Text Word]	483
#3	LGX818 [Text Word]	23
#4	Braftovi [Text Word]	21
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	490
#6	Economics [MeSH]	759 446
#7	Economic* [Text Word]	879 582
#8	cost [Text Word]	764 422
#9	#6 OR #7 OR #8	1 685 863
#10	#5 AND #9	14

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library, 27.08.2025.

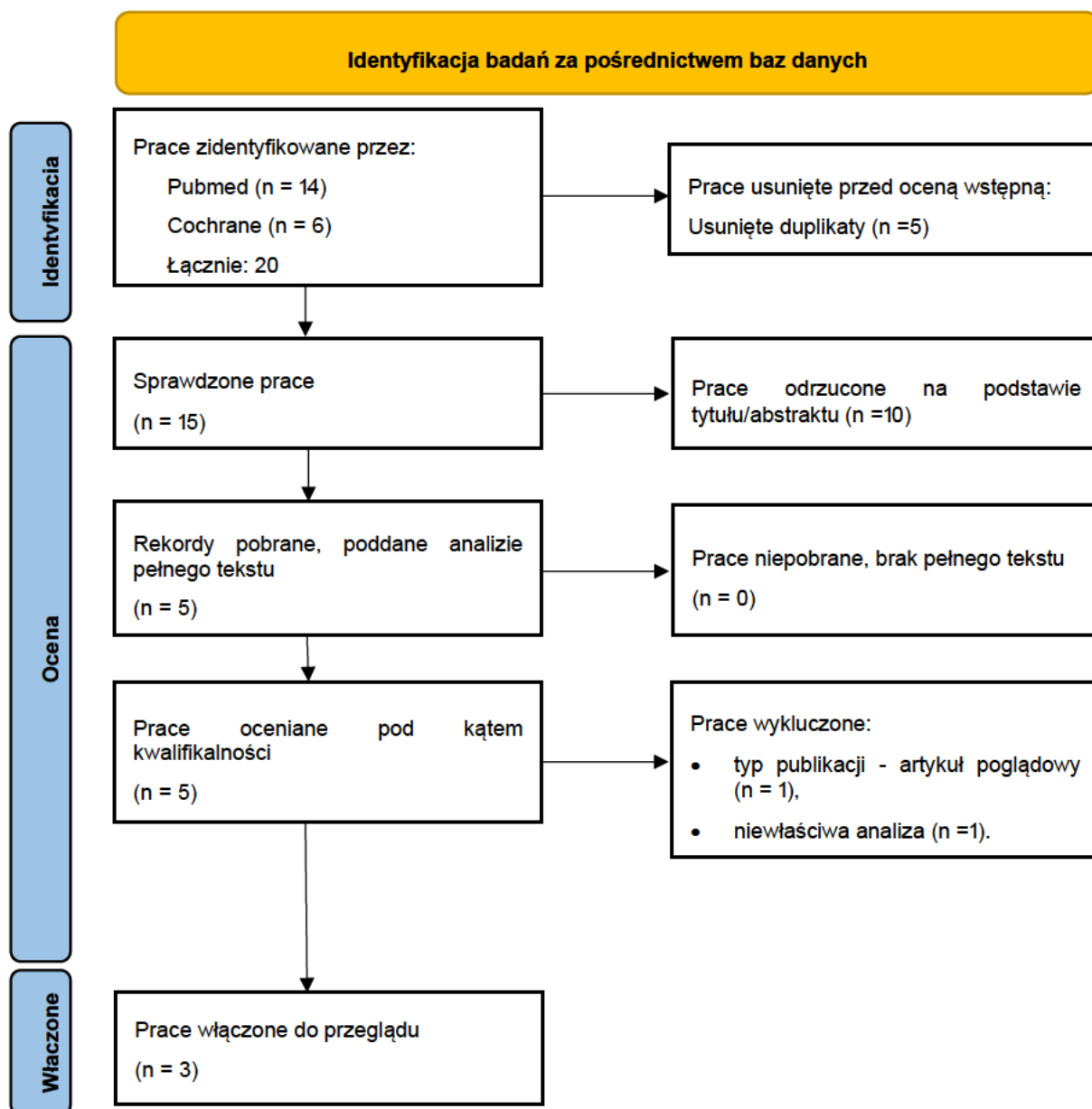
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	encorafenib	176
#2	LGX818	11
#3	Braftovi	10
#4	#1 OR #2 OR #3	182
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 325
#6	Economic*	45 397
#7	cost	83 762
#8	#5 OR #6 OR #7	106 967
#9	#4 AND #8	6

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 20 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 5 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 4 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 38.

Rys. 38 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 54. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Trouiller 2022	Trouiller JB, Macabeo B, Poll A, Howard D, Buckland A, Sivignon M, Clay E, Malka D, Samalin E, Toumi M, Laramée P. Economic evaluation of encorafenib with cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in France: a cost-effectiveness analysis using data from the BEACON CRC randomised controlled trial. <i>BMJ Open</i> . 2022 Nov 21;12(11):e063700
Li 2021	Li S, Hu H, Ding D, Zhu Y, Huang J. Cost-Effectiveness Analysis of Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Metastatic Colorectal Cancer in the USA. <i>Adv Ther</i> . 2021 Mar;38(3):1650-1659
Patel 2021	Patel KK, Stein S, Lacy J, O'Hara M, Huntington SF. Evaluation of the Cost-effectiveness of Doublet Therapy in Metastatic BRAF Variant Colorectal Cancer. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021 Jan 4;4(1):e2033441

Tab. 55. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Bando 2023	Bando H, Ohtsu A, Yoshino T. Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2023 May;20(5):306-322. doi: 10.1038/s41575-022-00736-1	Artykuł poglądowy
Giuliani 2022	Giuliani J, Mantoan B, Bonetti A. Cost-effectiveness of encorafenib plus cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2022 Jan;28(1):199-202	Niewłaściwa analiza (brano pod uwagę jedynie koszty leków)

Omówienie włączonych badań i wnioski

Zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia. Wszystkie dotyczyły dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją genu BRAF po wcześniejszym leczeniu systemowym. Wszystkie publikacje oparte były na analizie populacji z badania BEACON CRC. W analizie Trouiller 2022 terapia enkorafenib + cetuksymab okazała się kosztowo-efektywna w porównaniu do wszystkich uwzględnionych komparatorów z perspektywy francuskiego systemu opieki zdrowotnej. W analizach Li 2021 i Patel 2021 współczynniki ICER wynosiły odpowiednio \$1 667 226/QALY vs enkorafenib + cetuksymab + binimetynib, \$428 576/QALY vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem oraz \$523 374/QALY vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem i znacznie przerosły próg opłacalności obowiązujący w Stanach Zjednoczonych (\$150 000/QALY).

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 56 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Badanie	Kraj	Komparator	Perspektywa	Horyzont obserwacji	Wyniki (ICUR/ICER)
Trouiller 2022	Francja	FOLFIRI, FOLFIRI + bewacyzumab, cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem	Francuski system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: €90 000/QALY ICER/QALY: • vs FOLFIRI - €70 421, • vs FOLFIRI + bewacyzumab - €72 336, • vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem - €69 823.
Li 2021	Stany Zjednoczone	Enkorafenib + cetuksymab + binimetynib, cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem	Amerykański system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: \$150 000/QALY ICER/QALY: • vs enkorafenib + cetuksymab + binimetynib - \$1 667 226*, • vs cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem - \$428 576*.
Patel 2021	Stany Zjednoczone	Cetuksymab z FOLFIRI lub irynotekanem	Amerykański system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: \$150 000/QALY ICER/QALY: \$523 374

Wynik analiz oznaczonych kolorem zielonym znajduje się poniżej progu opłacalności, oznaczonych kolorem czerwonym - powyżej progu opłacalności, a oznaczonych kolorem żółtym - mieści się w progu opłacalności.

*Wartość wyliczona samodzielnie na podstawie danych zawartych w badaniu.

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); USD - Dolar amerykański; € - euro

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.4
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni, 30 lat	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Rozdział 2.2
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego PL, rozdział 1.5
Komparator	- FOLFIRI/FOLFOX, - FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, - FOLFIRI + aflibercept, - triflurydyna + typiracyl, - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab - regorafenib, - frukwintynib.	Nie	Technologie refundowane i stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, które można było uwzględnić w ocenianym modelu ekonomicznym, rozdział 1.2
Parametry kliniczne			
Średni wiek (SD) [lata]	59,3 (11,80)	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Badanie BEACON, rozdział 2.3.1
Masa ciała (SD) [kg]	70,7 (16,57)		
Wzrost (SD) [m]	167,6 (10,09)		
Powierzchnia ciała (SD) [m²]	1,79 (0,23)	Nie	
Odsetek mężczyzn [%]	47,2%		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model oparty jest na strategii modelowania PSM. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: - bez progresji choroby, - po progresji choroby - zgon.	Nie	Rozdział 2.2
Modele parametryczne dopasowane do krzywej PFS	Log-logistyczny	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.4

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Modele parametryczne dopasowane do krzywej OS	Log-logistyczny	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.5	
Modele parametryczne dopasowane do krzywej TTD	Log-logistyczny	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.3	
Śmiertelność ogólna	Oszacowana z wykorzystaniem rozkładu wieku pacjentów z badania klinicznego BEACON	Nie	Dane GUS 2024 + dane z badania BEACON, Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia				
Rodzaj AEs uwzględnionych w analizie	Zdarzenia niepożądane 3+ stopnia nasilenia, które zgłoszono w badaniach klinicznych dla porównywanych interwencji. AEs związane z leczeniem.	Nie	Dane z badanie BEACON i badań dla komparatorów, rozdział 2.5.1	
Wartości użyteczności				
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	Enkorafenib + cetuksymab Bez progresji: 0,75 (0,19) Po progresji: 0,71 (0,24) Technologie opcjonalne Bez progresji: 0,72 (0,22) Po progresji: 0,68 (0,27)	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania BEACON, rozdział 2.4.1	
Zużycie zasobów i koszty				
Koszty nabycia leków	Lek	Cena za mg z RSS	Nie	Koszty z RSS przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez wnioskodawcę, danymi NFZ oraz danymi dostępnymi w portalu IkarPro, rozdział 2.5.2.5
	Enkorafenib			
	Cetuksymab	5,20		
	Irinotekan	0,22		
	Kwas foliowy	0,34		
	Fluorouracyl	0,01		
	Oksaliplatyna	0,45		
	Kapecytabina	0,003		
	Bewacyzumab	1,03		
	Regorafenib	2,97		
	Aflibercept	5,36		
	Triflurydyna + typiracyl	4,66		
	Frukwinintynib	80,95		
Koszty podania leków	Program lekowy - 669,48 PLN Leki doustne - 0,00 PLN	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane 17/2026/DGL, rozdział 2.5.3	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane	Koszy uwzględniony w analizie [PLN]	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP i zarządzeniach 101/2025/DŚOZ, 103/2025/DŚOZ, rozdział 2.5.4
	Ból brzucha	4 560,72		
	Ostre uszkodzenie nerek	8 842,44		
	Anemia	10 174,77		
	Ból nowotworowy	81,62		
	Dermatoza grudkowo-krostkowa (trądzikopodobna)	4 687,72		
	Biegunka	5 589,30		
	Duszność	6 508,51		
	Gorączka neutropeniczna	10 174,77		
	Nadciśnienie	5 507,14		
	Hipokalcemia (niedobór wapnia)	5 589,30		
	Hipokaliemia (niedobór potasu)	5 589,30		
	Hiponatremia (obniżony poziom sodu we krwi)	5 589,30		
	Niedrożność jelit	4 560,72		
	Nudności	5 589,30		
	Neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofili)	10 174,77		
	Obniżona liczba neutrofili	10 174,77		
	Zatorowość płucna	8 955,90		
	Niedrożność jelita cienkiego	4 560,72		
	Zapalenie jamy ustnej (stomatitis)	459,42		
	Subileus (częściowa niedrożność jelit)	4 560,72		
	Infekcja dróg moczowych	2 771,40		
	Wymioty	5 589,30		
	Obniżona liczba leukocytów (krwinek białych)	10 174,77		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt monitorowania leczenia (miesięczny koszt)	Przed/po progresją: 557,81 PLN W czasie progresji: 33 336,33 PLN Leczenie paliatywne: 521,33 PLN	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 11/2026/DGL, rozdział 2.5.5
Koszt opieki terminalnej	17 125,71 PLN	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2025 i zarządzenia 54/2024/DSOZ, rozdział 2.5.6

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i tablic trwania życia. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane Polska”, a następnie podpięto w pozostałych arkuszach.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Cover” - arkusz zawierający tytuł i wstęp,
 - „Intro” – arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu,
 - „Model structure” - arkusz zawierający schemat obrazujący ścieżkę pacjenta w modelu;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem turkusowym):
 - „CE results” – arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej,
 - „SA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości,
 - „PSA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości,
 - „CE Plot”, „CEAC” - arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie wykresów;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorami błękitnym i czerwonym):
 - „Dashboard_CE” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. horyzont czasowy, stopy dyskontowania, komparator,
 - „Ex summary” - arkusz, w którym podsumowane są podstawowe parametry modelu oraz zebrane podstawowe wyniki,
 - „Unit costs” – arkusz podsumowujący dane kosztowe uwzględnione w modelu,
 - „Dane Polska” – szacowanie kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce,
 - „Dane NFZ” – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN, programy lekowe i chemioterapia;
 - „Clinical” - arkusz zawierający dane z zakresu skuteczności leczenia,

- „QoL” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu,
- „AEs” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu interwencji i komparatora + dane kosztowe,
- „Doses” - arkusz z danymi dotyczącymi schematów dawkowania poszczególnych leków,
- „Subsequent tx” – arkusz, w którym zebrano dane dotyczące stosowanych kolejnych terapii,
- „Drug prices” – arkusz z danymi dotyczącymi kosztów poszczególnych leków,
- „Resource use” - arkusz zawierający dane z zakresu struktury zużycia zasobów uwzględnionych w modelu,
- „Life Tables: - arkusz z danymi na temat śmiertelności w Polsce w 2024 roku;
- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem zielonym):
 - „Cost calculation” - arkusz zawierający obliczenia dotyczące kosztów stosowanych schematów leczenia oraz zużytych zasobów,
 - „EncoCetux Engine”, „Comparator1 Engine”, „Comparator2 Engine”, „Comparator3 Engine”, „Comparator4 Engine”, „Comparator5 Engine”, „Comparator6 Engine” – silniki dla poszczególnych ramion leczenia uwzględnionych w modelu;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorami czerwonym i szarym):
 - „Inputs list” – arkusz z podsumowaniem wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu,
 - „Survival curves”, „Doublet OS BEACON”, „Doublet PFS BEACON”, „Doublet TTD BEACON”, „Graphs extrapolation Doublet”, „Control OS BEACON”, „Control PFS BEACON”, „Control TTD BEACON”, „Graphs extrapolation Control” – podsumowanie parametrów poszczególnych krzywych parametrycznych uwzględnionych w modelu,
 - „ITC” – arkusz z podsumowaniem danych z porównania pośredniego,
 - „Control” – arkusz z podsumowaniem list uwzględnionych w modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce G6 w arkuszu „PSA” należy podać liczbę iteracji. Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run SA*) umieszczono w arkuszu „SA”. Czas trwania takiej analizy to kilkanaście minut.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

[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]

Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia przerzutowego raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Aneks 6. Metodyka przeglądu wykonanego przez autorów modelu

Przegląd systematyczny literatury (SLR) został przeprowadzony w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (RCT) dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym i/lub nieoperacyjnym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją RAS-WT (w tym KRAS-WT/NRAS-WT) lub BRAF V600, w pierwszej, drugiej oraz kolejnych liniach leczenia. Pierwotne wyszukiwanie wykonano w lutym 2019 r., z kolejnymi aktualizacjami we wrześniu 2019 r., maju 2020 r. oraz październiku 2023 r.

Zakres i ewolucja przeglądu

W pierwotnym SLR (2019 r.) zakres obejmował RCT dotyczące terapii stosowanych w 1., 2. oraz dalszych liniach leczenia w populacjach RAS-WT lub BRAF-MT.

W aktualizacji z maja 2020 r. zakres ograniczono do badań w 2. i kolejnych liniach leczenia w populacjach RAS-WT lub BRAF-MT.

W aktualizacji z października 2023 r. zakres dodatkowo zawężono do badań RCT w populacji BRAF-mutant wyłącznie w 2. i kolejnych liniach leczenia

Oznacza to, że badania 1. linii w populacji RAS-WT/KRAS-WT były uwzględnione w pierwotnym przeglądzie jako część szerszego zakresu klinicznego, jednak w kolejnych aktualizacjach - zgodnie z problemem decyzyjnym - zakres został ograniczony do populacji BRAF-mutant w ≥ 2 . linii.

Metodologia wyszukiwania

Przeszukiwania elektroniczne przeprowadzono w bazach:

- MEDLINE,
- Embase,
- Cochrane Library,
- CRD.

Zastosowano kombinacje haseł dotyczących:

- raka jelita grubego,
- mutacji RAS/KRAS/NRAS (wild-type),
- mutacji BRAF V600,
- interwencji będących przedmiotem analizy.

Dodatkowo przeszukano materiały z kongresów (ASCO, ESMO, AACR, WCGC) oraz wytyczne kliniczne (NICE, ESMO, ASCO, NCCN). Przeprowadzono również przeszukiwanie list referencyjnych publikacji włączonych do przeglądu.

Kryteria włączenia (PICOS - w kontekście 1. linii RAS-WT/KRAS-WT)

W pierwotnym przeglądzie uwzględniano:

- dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z mCRC,
- populacje RAS-WT lub BRAF-mutant,
- RCT fazy II-IV,
- terapie stosowane w 1., 2. i dalszych liniach leczenia,
- punkty końcowe obejmujące OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo oraz HRQoL.

Oznacza to, że badania pierwszej linii w populacji KRAS-WT/RAS-WT były pierwotnie objęte przeglądem jako potencjalne źródło danych porównawczych, jednak zgodnie z aktualizacją zakresu - nie stanowią one podstawy wnioskowania w obecnym problemie decyzyjnym, który dotyczy populacji BRAF V600E w ≥ 2 . linii.

Proces selekcji i oceny jakości

- Dwuetapowy proces selekcji (abstrakt $\rightarrow$ pełny tekst),
- Dwóch niezależnych recenzentów,
- Rozstrzyganie sporów przez trzeciego eksperta,
- Ekstrakcja danych z kontrolą jakości,
- Ocena ryzyka błędu systematycznego z użyciem checklisty metodologicznej.

Spis rysunków

Rys. 1 Struktura modelu.	14
Rys. 2 Ekstrapolacja TTD dla enkorafenibu+cetuksymab - rozkłady standardowe.	18
Rys. 3 Ekstrapolacja TTD dla ramienia kontrolnego - rozkłady standardowe.	19
Rys. 4 Ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem.	20
Rys. 5 Ekstrapolacja PFS dla ramienia kontrolnego.	21
Rys. 6 Ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem.	22
Rys. 7 Ekstrapolacja OS dla ramienia kontrolnego.	23
Rys. 8. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego vs FOLFIRI.	24
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, bez RSS.	67
Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, bez RSS.	67
Rys. 11 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, z RSS.	68
Rys. 12 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX, z RSS.	68
Rys. 13 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, bez RSS.	74
Rys. 14 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, bez RSS.	74
Rys. 15 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, z RSS.	75
Rys. 16 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab, z RSS.	75
Rys. 17 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept, bez RSS.	81
Rys. 18 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept, bez RSS.	81
Rys. 19 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept, z RSS.	82
Rys. 20 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept, z RSS.	82
Rys. 21 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, bez RSS.	88
Rys. 22 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, bez RSS.	88
Rys. 23 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, z RSS.	89
Rys. 24 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl, z RSS.	89
Rys. 25 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, bez RSS.	95
Rys. 26 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, bez RSS.	95

Rys. 27 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, z RSS.	96
Rys. 28 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab, z RSS.	96
Rys. 29 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, bez RSS.	102
Rys. 30 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, bez RSS.	102
Rys. 31 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, z RSS.	103
Rys. 32 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib, z RSS.	103
Rys. 33 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, bez RSS.	109
Rys. 34 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, bez RSS.	109
Rys. 35 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, z RSS.	110
Rys. 36 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Erbitux® vs frukwintynib, z RSS.	110
Rys. 37. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	117
Rys. 38 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	121

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatów Braftovi®.	11
Tab. 2 Koszt preparatów Braftovi® z RSS.	12
Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.	15
Tab. 4. Definicja punktów końcowych skuteczności przeżycia i zestaw danych objętych analizą.	15
Tab. 5. AIC/BIC TTD - ekstrapolacja enkorafenibu z cetuksymabem.	18
Tab. 6 AIC/BIC TTD - ekstrapolacja ramienia kontrolnego.	19
Tab. 7. AIC/BIC PFS - ekstrapolacja enkorafenibu z cetuksymabem.	20
Tab. 8 AIC/BIC PFS - ekstrapolacja ramienia kontrolnego.	21
Tab. 9. AIC/BIC OS - ekstrapolacja dla enkorafenibu z cetuksymabem.	22
Tab. 10 AIC/BIC OS - ekstrapolacja dla ramienia kontrolnego.	23
Tab. 11 Wyniki grupowej analizy pośredniej: enkorafenib z cetuksymabem w porównaniu z FOLFIRI.	25
Tab. 12. Przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) pacjentów wśród zidentyfikowanych badań RCT porównujących cetuksymab z bewacyzumabem.	27
Tab. 13. Skuteczność technologii opcjonalnych – dane wykorzystane w modelu ekonomicznym.	31
Tab. 14. Zidentyfikowane badania RCT porównujące cetuksymab z bewacyzumabem.	32
Tab. 15 Odsetek pacjentów poddanych kolejnym terapiom.	34
Tab. 16 Rozkład terapii kolejnych linii.	35
Tab. 17 Wartości użyteczności.	36
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej.	38
Tab. 19. Charakterystyka badań wykorzystanych do analizy profilu bezpieczeństwa poszczególnych technologii.	40
Tab. 20. Dawkowanie interwencji i technologii opcjonalnych w modelu.	41
Tab. 21 Względna intensywność dawki.	42
Tab. 22 Koszty leków za mg.	43
Tab. 23. Koszt podania leków.	44
Tab. 24. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	46
Tab. 25. Koszt monitorowania leczenia i terapii nefarmakologicznej przed/po progresji.	49
Tab. 26. Częstotliwość procedur w czasie progresji choroby.	49
Tab. 27 Częstotliwość procedur u pacjentów otrzymujących leczenie objawowe (opieka paliatywna).	50
Tab. 28. Koszt zasobów.	50

Tab. 29 Koszt radioterapii/radioterapii całego mózgu.	51
Tab. 30 Koszt radiochirurgii stereotaktycznej.	51
Tab. 31 Koszty monitorowania leczenia i terapii nefarmakologicznej.	52
Tab. 32. Koszty końca życia.	53
Tab. 33. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	54
Tab. 34. Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.	57
Tab. 35. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX.	62
Tab. 36 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX (komparator).	64
Tab. 37. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab.	69
Tab. 38 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI/FOLFOX + bewacyzumab (komparator).	71
Tab. 39. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI+Aflibercept.	76
Tab. 40 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs FOLFIRI + aflibercept (komparator).	78
Tab. 41. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl.	83
Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs triflurydyna + typiracyl (komparator).	85
Tab. 43. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab.	90
Tab. 44 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab (komparator).	92
Tab. 45. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Regorafenib.	97
Tab. 46 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs regorafenib (komparator).	99
Tab. 47. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Erbitux® vs Frukwtynib.	104
Tab. 48 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Erbitux® vs frukwtynib (komparator).	106
Tab. 49 Cena Braftovi® wynikająca z art. 13.3.	111
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 28.08.2025.	116
Tab. 51. Prace wykluczone z przeglądu użyteczności.	118
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 27.08.2025.	119

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library, 27.08.2025.	120
Tab. 54. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	121
Tab. 55. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	122
Tab. 56 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	123
Tab. 57 Technologie opcjonalne stosowane w Polsce.....	131
Tab. 58. Rozkład kolejnych terapii - 3+L leczenia.	131
Tab. 59. Monitorowanie pacjentów w procesie kwalifikacji.....	132
Tab. 60 Monitorowanie pacjentów w czasie jednego miesiąca.	132
Tab. 61 Struktura opieki hospicjum.	133
Tab. 62. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu.	133
Tab. 63. Struktura leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po refundacji enkorafenib + cetuksymab.	133
Tab. 64 Technologie opcjonalne stosowane w Polsce.....	133
Tab. 65. Rozkład kolejnych terapii - 3+L leczenia.	134
Tab. 66. Monitorowanie pacjentów w procesie kwalifikacji.....	134
Tab. 67 Monitorowanie pacjentów w czasie jednego miesiąca.	135
Tab. 68 Struktura opieki hospicjum.	135
Tab. 69. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu.	135
Tab. 70. Struktura leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po refundacji enkorafenib + cetuksymab.	136
Tab. 71 Technologie opcjonalne stosowane w Polsce.	136
Tab. 72. Rozkład kolejnych terapii - 3+L leczenia.	136
Tab. 73. Monitorowanie pacjentów w procesie kwalifikacji.....	137
Tab. 74 Monitorowanie pacjentów w czasie jednego miesiąca.	137
Tab. 75 Struktura opieki hospicjum.	138
Tab. 76. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu.	138
Tab. 77. Struktura leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po refundacji enkorafenib + cetuksymab.	138

Bibliografia

- 32/2025/DSOZ** Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- 54/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- 55/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 55/2024/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
- 60/2025/DSOZ** Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 72/2025/DGL** Zarządzenie nr 72/2025/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- 76/2025/DSOZ** Zarządzenie nr 76/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- AEK Braftovi** Analiza Efektywności Klinicznej Braftovi. Warszawa 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Braftovi** Analiza Problemu Decyzyjnego Braftovi. Warszawa 2025.
- Bennouna 2019** Bennouna J, Hired S, Bertaut A, Bouché O, Deplanque G, Borel C, François E, Conroy T, Ghiringhelli F, des Guetz G, Seitz JF, Artru P, Hebbar M, Stanbury T, Denis MG, Adenis A, Borg C. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jan 1;5(1):83-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4465. PMID: 30422156; PMCID: PMC6440242.
- ChPL Avastin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin
- ChPL Fruzaqla** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fruzaqla, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fruzaqla>, dostęp online: 2026.02.16.
- ChPL Lonsurf** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf
- ChPL Oxaliplatin Eugia** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Eugia
- ChPL Stivarga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga
- ChPL Zaltrap** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zaltrap
- Colucci 2005** Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). J Clin Oncol. 2005;23(22):4866-4875.
- CORRECT** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.

Cremolini 2018	Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F, Masi G, Grande R, Tonini G, Mescoli C, Cardellino GG, Coltelli L, Salvatore L, Corsi DC, Lupi C, Gemma D, Ronzoni M, Dell'Aquila E, Marmorino F, Di Fabio F, Mancini ML, Marcucci L, Fontanini G, Zagonel V, Boni L, Falcone A. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2018 Apr 1;4(4):529-536. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5314. PMID: 29450468; PMCID: PMC5885260.
DSU TSD 14	Nicholas L. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. NICE. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf
FIRE-3	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Sep;15(10):1065-75.
FRESCO-2	Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, Yao J, García-Alfonso P, Kocsis J, Cubillo Gracian A, Sartore-Bianchi A, Satoh T, Randrian V, Tomasek J, Chong G, Paulson AS, Masuishi T, Jones J, Csősz T, Cremolini C, Ghiringhelli F, Shergill A, Hochster HS, Krauss J, Bassam A, Ducreux M, Elme A, Faugeras L, Kasper S, Van Cutsem E, Arnold D, Nanda S, Yang Z, Schelman WR, Kania M, Tabernero J, Eng C; FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. <i>Lancet.</i> 2023 Jul 1;402(10395):41-53.
GERCOR	Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(2):229-237.
Graeven 2007	Graeven U, Arnold D, Reinacher-Schick A, et al. A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. <i>Onkologie.</i> Apr 2007;30(4):169-74.
GUS 2024	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html , dostęp online: 25.09.2025.
Heinemann 2014	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Sep;15(10):1065-75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25088940.
IkarPro Cetuksymab	Dane IkarPro dla cetuksymabu. Dostęp online: https://ikarpro.pl/pl/baza/#/chemotherapy/pricesReal?group_id=ceny&id=c&rel&locale=pl&method=show&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Cetuximabum& , dane za 11.2025, dostęp: 2026.02.13.

IkarPro Frukwentynib	Dane IkarPro dla frukwentynibu. Dostęp online: https://ikarpro.pl/pl/baza/#!/drugProgrammes/pricesReal?group_id=ceny&id=crel&locale=pl&method=show&search_type=advanced&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Fruquintinibum& , dane za 11.2025, dostęp: 2026.02.13.
IkarPro Kwas foliowy	Dane IkarPro dla kwasu foliowego. Dostęp online: https://ikarpro.pl/pl/baza/#!/chemotherapy/pricesReal?group_id=ceny&id=crel&locale=pl&method=show&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Acidum%20levofolinicum& , dane za 11.2025, dostęp: 2026.02.13.
IkarPro Regorafenib	Dane IkarPro dla regorafenibu. Dostęp online: https://ikarpro.pl/pl/baza/#!/chemotherapy/pricesReal?group_id=ceny&id=crel&locale=pl&method=show&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Regorafenibum& , dane za 11.2025, dostęp: 2026.02.13.
IkarPro Triflurydyna + typiracyl	Dane IkarPro dla triflurydyny + typiracylu. Dostęp online: https://ikarpro.pl/pl/baza/#!/drugProgrammes/pricesReal?group_id=ceny&id=crel&locale=pl&method=show&search_type=advanced&tryb%5B%5D=subst&obw_id_arg=81&szukane%5B%5D=Trifluridinum%20%2B%20Tipiracilum& , dane za 11.2025, dostęp: 2026.02.13.
Innocenti 2019	Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, Mahajan S, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Blanke CD, Sanoff H, Atkins J, Polite B, Venook AP, Lenz HJ, Kabbarah O. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. <i>J Clin Oncol</i> . 2019 May 10;37(14):1217-1227. doi: 10.1200/JCO.18.01798. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865548; PMCID: PMC6506418.
Komunikat NFZ	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2025 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8888.html
Li 2021	Li S, Hu H, Ding D, Zhu Y, Huang J. Cost-Effectiveness Analysis of Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Metastatic Colorectal Cancer in the USA. <i>Adv Ther</i> . 2021 Mar;38(3):1650-1659
Morkel 2015	Morkel M, Riemer P, Bläker H, Sers C. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. <i>Oncotarget</i> . 2015 Aug 28;6(25):20785-800.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
Oki 2019	Oki E, Emi Y, Yamanaka T, Uetake H, Muro K, Takahashi T, Nagasaka T, Hatano E, Ojima H, Manaka D, Kusumoto T, Katayose Y, Fujiwara T, Yoshida K, Unno M, Hyodo I, Tomita N, Sugihara K, Maehara Y. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). <i>Br J Cancer</i> . 2019 Jul;121(3):222-229. doi: 10.1038/s41416-019-0518-2. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31285591; PMCID: PMC6738101.
Patel 2021	Patel KK, Stein S, Lacy J, O'Hara M, Huntington SF. Evaluation of the Cost-effectiveness of Doublet Therapy in Metastatic BRAF Variant Colorectal Cancer. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021 Jan 4;4(1):e2033441

Peeters 2010	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;28(31):4706-4713.
Peeters 2015	Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2015 Dec 15;21(24):5469-79
RAISE	Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T, García-Alfonso P, Cohn AL, Van Cutsem E, Yamazaki K, Lonardi S, Muro K, Kim TW, Yamaguchi K, Grothey A, O'Connor J, Taieb J, Wijayawardana SR, Hozak RR, Nasroulah F, Tabernero J. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. <i>Ann Oncol</i> . 2019 Jan 1;30(1):124-131
RAISE A	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannová R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, García-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F; RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> . 2015 May;16(5):499-508
RAISE B	Obermannová R, Van Cutsem E, Yoshino T, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T, García-Alfonso P, Portnoy D, Cohn A, Yamazaki K, Clingan P, Lonardi S, Kim TW, Yang L, Nasroulah F, Tabernero J. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. <i>Ann Oncol</i> . 2016 Nov;27(11):2082-2090.
Raport NFZ	Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html
RECOURSE	Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer (RECOURSE). <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2015;372(20):1909-1919.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 30 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Stintzing 2017	Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Held S, Moehler M, Jagenburg A, Kirchner T, Jung A, Heinemann V; FIRE-3 Investigators. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. <i>Eur J Cancer</i> .

2017 Jul;79:50-60. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.023. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28463756.

- SUNLIGHT** Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poureau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1657-1667.
- Trouiller 2022** Trouiller JB, Macabeo B, Poll A, Howard D, Buckland A, Sivignon M, Clay E, Malka D, Samalin E, Toumi M, Laramée P. Economic evaluation of encorafenib with cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in France: a cost-effectiveness analysis using data from the BEACON CRC randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Nov 21;12(11):e063700
- Uchwała NFZ** Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Van Cutsem 2012** Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
- Venook 2017** Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105. PMID: 28632865; PMCID: PMC5545896.
- Zhang 2015** Zhang J, Cai Y, Hu H, Ling J, Xiao J, Deng Y. Bevacizumab, Aflibercept or Ramucirumab combined with chemotherapy as second-line treatment for metastatic colorectal cancer following progression with Bevacizumab in first-line therapy: A systematic review and indirect comparison. *Journal of Clinical Oncology*. 2015/05/20 2015;33(15_suppl):e14601-e14601.