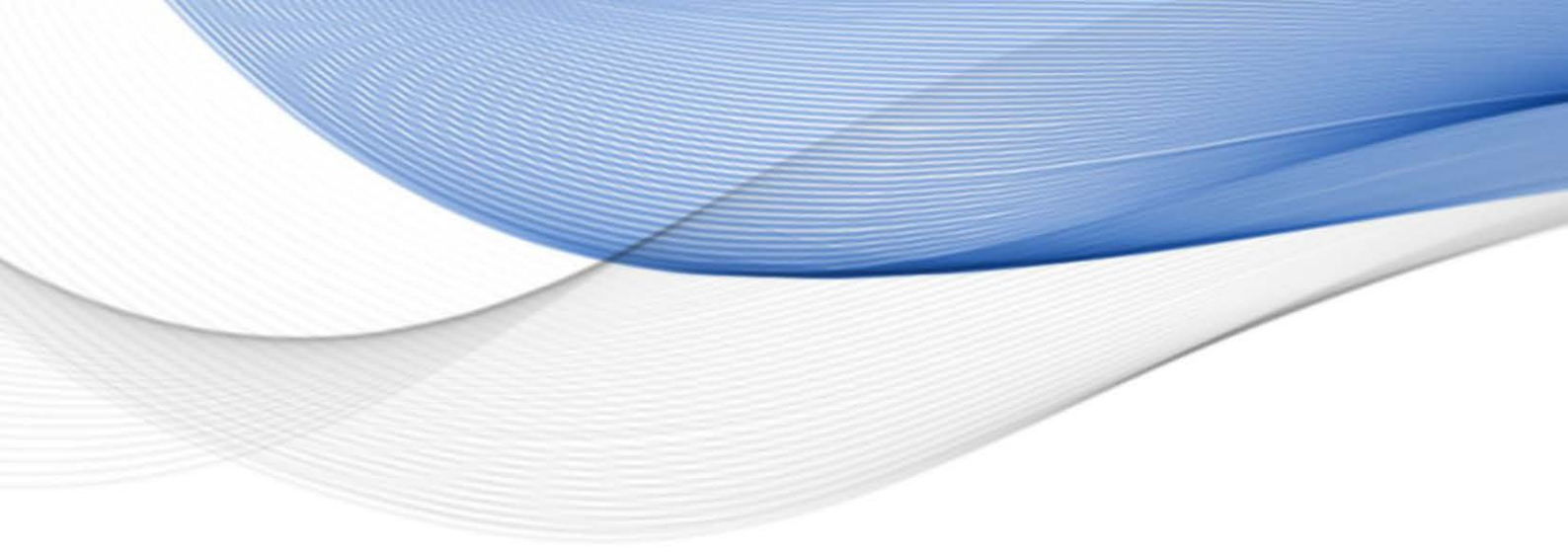




Enkorafenib (Braftovi[®]) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje projektu

[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

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pierre Fabre Group.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy.....	6
2 Metodyka.....	7
2.1 Populacja	7
2.2 Opis modelu.....	12
2.3 Perspektywa analizy	13
2.4 Horyzont czasowy analizy.....	14
2.5 Analizowane koszty	14
2.6 Scenariusze analizy	16
3 Wyniki	19
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	19
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny.....	19
3.3 Wariant minimalny	24
3.4 Wariant maksymalny.....	29
4 Ograniczenia i dyskusja	34
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	36
6 Wnioski	37
Spis rycin	38
Spis tabel	39
Bibliografia	40

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Analiza ekonomiczna
BIA	analiza wpływu na budżet
BRAFV600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (ze zamianą na kwas glutaminowy - E)
FOLFIRI	kwas folinowy/leukoworyna, fluorouracyl, irynotekan
FOLFOX	kwas folinowy/leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
PLN	polski złoty
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2027-2028). Analizę kosztów terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) przeprowadzono na tle kosztów terapii opcjonalnych wskazanych przez ekspertów klinicznych. Wyniki przedstawiono na tle zsumowanych wszystkich technologii opcjonalnych. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, danych przekazanych przez firmę Cognosco, opinii ekspertów klinicznych oraz danych z piśmiennictwa. W analizie uwzględniono koszty związane z: zakupem leków (koszt terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®), koszt preparatów używanych jako technologie opcjonalne), podaniem leków, opieką nad pacjentami, zdarzeniami niepożądanymi oraz opieką terminalną. Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej oraz odsetkiem pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia. W analizie przedstawiono wariant, w którym enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

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

Wyniki

Liczebność docelowej populacji w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na [] oraz [] pacjentów odpowiednio w 1. 2. roku analizy. Liczebność populacji objętej leczeniem z wykorzystaniem enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) oszacowano na [] oraz [] pacjentów odpowiednio w 1. 2. roku analizy (wariant najbardziej prawdopodobny).

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu **minimalnego**, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [] i [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [] i [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze spadkiem wydatków refundacyjnych NFZ o [] w 1. roku analizy i wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [] w 2. roku analizy.

Dla wariantu **maksymalnego** całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [] i [] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji

wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E będzie wiązać się ze wzrostem wydatków refundacyjnych o około [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku. Porównywalny udział we wzroście wydatków refundacyjnych ma koszt refundacji enkorafenibu i cetuksymabu podawanego razem z enkorafenibem. Cetuksymab w chwili obecnej nie jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu w ramach programu lekowego terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym. Analizę kosztów terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) przeprowadzono na tle kosztów terapii opcjonalnych (patrz dokument analizy ekonomicznej).

2 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją,
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.6.1 i 2.6.2).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

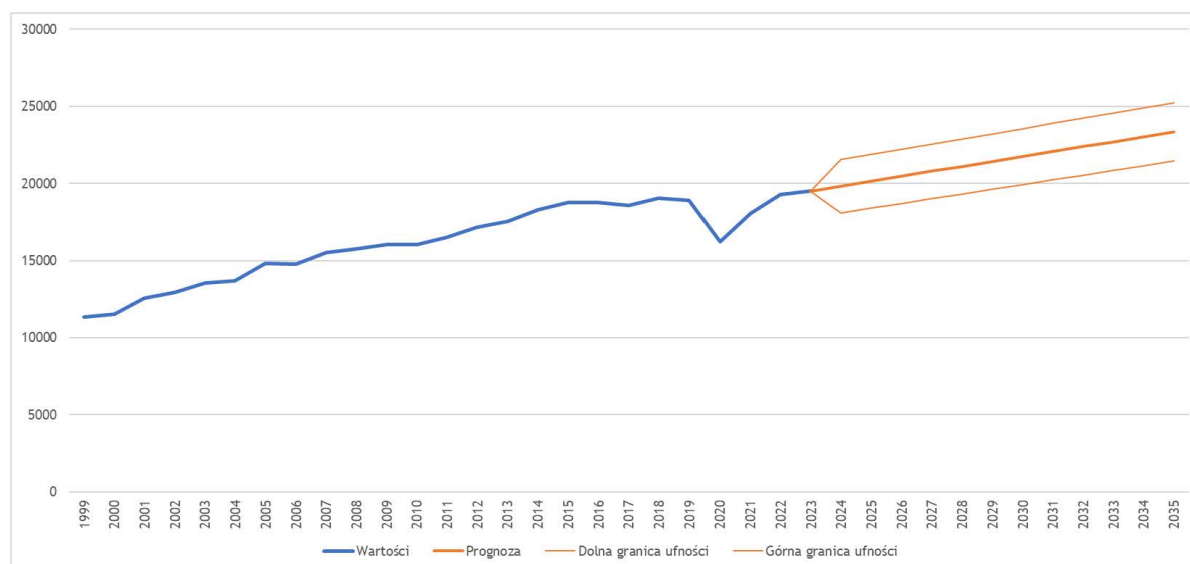
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana odpowiada liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (szacunki patrz rozdział 2.1.2).

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, opinii ekspertów klinicznych (dane udostępnione przez firmę Cognosco) oraz danych z badań klinicznych.

Prognozę liczby pacjentów z rakiem jelita grubego na lata 2027-2028 (horyzont analizy) przygotowano w oparciu o liczbę chorych zarejestrowanych w KRN w latach 1999-2023 [KRN]. Według tej prognozy w 2027 i 2028 roku odpowiednio 20 787 i 21 107 osób zachoruje na raka jelita grubego.

Rys. 1 Prognoza zapadalności na raka jelita grubego wg KRN.

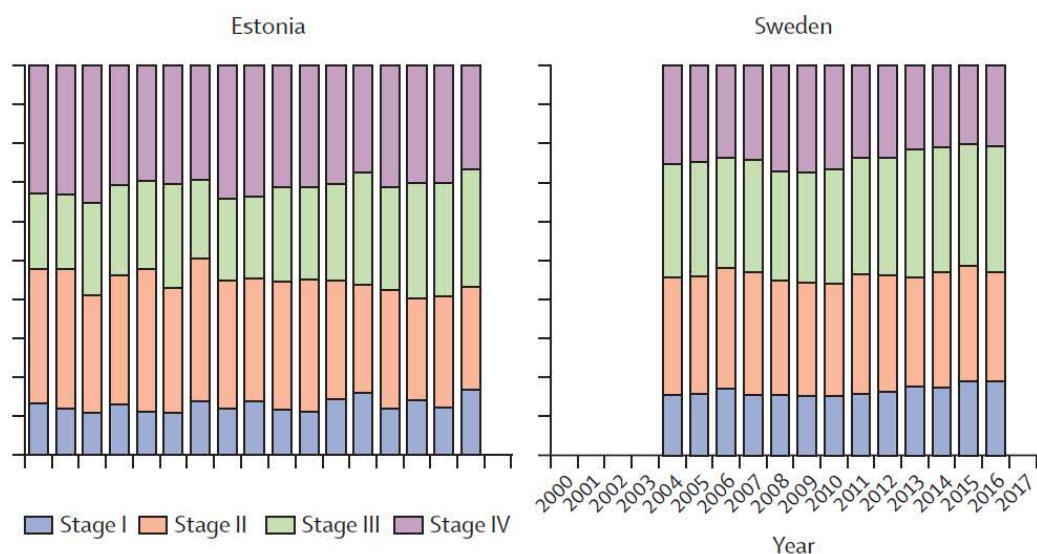


Zgodnie z Potocki 2023 odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600E wynosi 6,77%. Z kolei wg danych Cognosco odsetek pacjentów testowanych genetycznie pod kątem obecności mutacji BRAF V600E wynosi [REDAKTOWANE]. Stąd liczebność populacji pacjentów z rozpoznaną mutacją BRAF V600E wyniesie [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 2027 i 2028 roku - patrz Tab. 1.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dt. rozkładu pacjentów z rakiem jelita grubego i mutacją BRAF V600E wg stadiów choroby, odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach oszacowano w oparciu o algorytm AI operujący na danych z badania Cardoso 2021. W badaniu Cardoso 2021 opublikowano dane dt. stadium raka jelita grubego w krajach europejskich które podzielono na kraje z długotrwałymi programami wczesnego screeningu raka jelita oraz kraje, w których takie programy funkcjonują nie funkcjonują. W Polsce od wielu lat funkcjonuje program badań przesiewowych raka jelita grubego, nie mniej mając na uwadze bardzo niską zgłaszalność pacjentów na te badania (NIK), w szacunkach przyjęto, że rozkład stadiów będzie zbliżony do krajów, w których nie funkcjonują w szerokim zakresie programy przesiewowe (np. Estonia i Szwecja). W oparciu o dane z tych krajów (średnia wartość

danych z roku 2016) rozkład stadium raka jelita grubego w Polsce może wyglądać następująco: I - 17,9%; II - 27,1%; III - 31,4%; IV - 23,1% (patrz Rys. 2 oraz arkusz „Stage” w modelu BIA). Warto zwrócić uwagę, że szacunek odsetka pacjentów w stadium IV pokrywa się z danymi z piśmiennictwa (Bouvier 2021). Model AI (ChatGPT) w oparciu o powyższe dane, fakt wyższej złośliwości nowotworów jelita z obecną mutacją BRAF V600E (Xu 2023, Bläker 2019) oraz rozpowszechnienie mutacji BRAF V600E w populacji polskiej, oszacował rozkład stadiów raka jelita grubego z obecną mutacją BRAF na: I - ██████%; II - ██████%; III - ██████%; IV - ██████. W dalszych szacunkach przyjęto zaokrąglone wartości wygenerowane przez model AI.

Rys. 2. Rozkład stadiów raka jelita grubego w Szwecji i Estonii (źródło: Cardoso 2021).



Oszacowana liczebność (odpowiednio w 2027 i 2028 roku) populacji pacjentów z rakiem jelita grubego oraz mutacją BRAF V600E wyniosła:

- stadium IV: ██████,
- stadium III: ██████,
- stadium II: ██████.

Dane dt. liczby pacjentów w stadium IV posłużyły do oszacowania populacji z przerzutową chorobą po co najmniej 1 linii terapii systemowej, podczas gdy dane dt. liczby pacjentów w stadium II i III posłużyły do oszacowania populacji pacjentów, u których doszło do wczesnej progresji choroby podczas terapii adjuwantowej.

Według danych Cognosco ██████ pacjentów w stadium IV otrzymuje leczenie systemowe 1. linii. Wg tych samych danych odsetek pacjentów, którzy następnie otrzymują leczenie 2. i 3. linii

wynosi odpowiednio 10 000 i 12 000. Pacjenci Ci stanowią potencjalną populację docelową dla wnioskowanej technologii i z zastrzeżeniem, że pacjenci, którzy otrzymają wnioskowaną technologię w 2. linii, nie otrzymają tej terapii w kolejnych liniach leczenia wynosi maksymalnie 10 000 i 12 000 pacjentów odpowiednio w 2027 i 2028 roku - patrz Tab. 1. W wariantcie minimalnym analizy zastosowano alternatywne źródło dla odsetków pacjentów, którzy otrzymują leczenie 2. i 3. linii - badanie Żok 2024. Według tej publikacji do 2. linii leczenia przechodzi 50% pacjentów, a do 3. linii - 40% [Żok 2024].

Liczebność populacji pacjentów, u których doszło do wczesnej progresji podczas terapii adjuwantowej oparto na założeniu, że w stadium II operowanych jest 95% pacjentów (standard postępowania) i około 20% z nich wymaga terapii adjuwantowej (Baxter 2021). Z kolei w stadium III operowanych jest nieco mniej pacjentów (90%), ale wszyscy zgodnie ze standardami leczenia otrzymują terapię adjuwantową. Wartości dt. operowanych pacjentów w poszczególnych stadiach choroby wynikają z danych epidemiologicznych (szacunek rozkładu pacjentów wg stadiów choroby) oraz raportowanego przez NFZ odsetka pacjentów, których leczono chirurgicznie z zamiarem wyleczenia (Herman 2015). Odsetek pacjentów z wczesną progresją oparto na danych klinicznych dt. progresji w III stadium choroby (około 10-11% na podstawie Nors 2024) oraz założeniu, że pacjenci z obecnością mutacji BRAF V600E mają bardziej agresywny przebieg choroby, co skutkuje około 1,5-krotnie większym ryzykiem progresji (Taieb 2016). Daje to odpowiednio 10 000 pacjentów rocznie z progresją po adjuwancie w stadium III i około 2 000 pacjentów rocznie z progresją po adjuwancie podanym w stadium II. Sumarycznie, liczebność populacji docelowej wynosi 10 000 i 12 000 pacjentów w 2027 i 2028 roku - patrz Tab. 1.

W tabeli poniżej podsumowano oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Tab. 1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej - wariant najbardziej prawdopodobny.

Dane	Wartość	2027	2028	Źródło
Chorzy na raka jelita grubego		20 787	21 107	Prognoza na podstawie danych KRN
Odsetek z mutacją BRAF V600E	6,8%	1 407	1 429	Potocki 2023
Testowanie BRAF	100%	100%	100%	Cognosco
Stadium IV	5%	1 039	1 055	Szacunki na podstawie Cardoso 2021
Odsetek leczonych w 1. linii	100%	1 039	1 055	Cognosco
Odsetek leczonych w 2. lub 3 linii	50%	520	528	Cognosco
Stadium III	10%	2 078	2 111	Szacunki na podstawie Cardoso 2021
Populacja operowana + adjuwant	95%	1 974	2 006	założenie
Populacja z progresją w trakcie adjuwantu stadium III	10-11%	208	212	Szacunki na podstawie Nors 2024 i Taieb 2016
Stadium II	10%	2 078	2 111	Szacunki na podstawie Cardoso 2021
Populacja operowana	95%	1 974	2 006	założenie
Adjuwant	20%	395	401	Baxter 2021
Populacja z progresją w trakcie adjuwantu stadium II	10-11%	395	401	Szacunki na podstawie Nors 2024 i Taieb 2016
Populacja docelowa		2 373	2 407	

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, terapia enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem nie jest obecnie refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Aktualnie nie ma pacjentów objętych refundacją w ramach programu lekowego dla enkorafenibu stosowanego łącznie z cetuksymabem we wnioskowanej populacji.

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). Według informacji dostarczonych przez Wnioskodawcę, z tej ścieżki korzysta obecnie około ■■■ pacjentów.

Dla porównania, enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem jest refundowany w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych. Zgodnie z Uchwałą Rady NFZ za IV kwartał 2024 roku, terapią enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem było leczonych 446 pacjentów [Uchwała NFZ].

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

Roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano wykorzystując liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (patrz rozdział 2.1.2) oraz stopień i tempo przejścia rynku przez wnioskowaną technologię (założenia Ekspertów Klinicznych). W oparciu o opinię ekspertów klinicznych, przyjęto założenie, że terapia enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem będzie przejmować rynek technologii opcjonalnych w równomiernym tempie i docelowo osiągnie ■■■ w pierwszym roku i ■■■ w drugim roku. Przejście rynku przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Przejście rynku.

Preparat	Scenariusz		
	Obecny	Nowy 1 rok	Nowy 2 rok
Enkorafenib+cetuksymab	0%	■■■	■■■

Tym samym oszacowana roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wyniesie ■■■ w 1. roku refundacji oraz ■■■) w 2. roku refundacji – patrz Tab. 3 oraz szczegółowe wyliczenia w arkuszu „Braftovi - nowy” modelu BIA.

Tab. 3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda

decyzję o objęciu refundacją terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem.

Wariant analizy	Liczba pacjentów włączonych do leczenia		Źródło
	1. rok	2. rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Oszacowanie własne oparte na populacji przedstawionej w rozdziale 2.1.2 oraz założeniu o przejęciu rynku przedstawionych w rozdziale 2.1.4.
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	1. rok	2. rok	
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana - wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku - wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■	Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach i wynikach modelu analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna [AE Braftovi]), którego koszty nie były poddane dyskontowaniu. W analizie uwzględniono koszty związane z: zakupem leków (koszt terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem, koszt preparatów używanych jako komparatory oraz koszt substancji stosowanych bez i po

progresji), podaniem leków, zdarzeniami niepożądanymi oraz opieką terminalną – szczegółowe informacje patrz rozdział 2.5.

Kalkulator BIA składa się 4 głównych arkuszy:

- „Ustawienia” – arkusz umożliwiający wybranie wariantu analizy;
- „Populacja” – arkusz z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia technologiami uwzględnionymi w analizie;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Wyniki” – arkusz z wynikami analizy.

Nawigacja pomiędzy arkuszami odbywa się przez zakładkę "NAWIGACJA" na wstążce skoroszytu. Prawidłowe działanie arkusza wymaga włączenia funkcji makr.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

- Arkusze pomocnicze:
 - „Wprowadzenie” - arkusz zawierający opis modelu;
 - „Stage” - arkusz z danymi dt. szacunków rozkładu stadiów choroby w populacji polskiej;
 - „Rynek leków” – arkusz z wyliczeniami przejęcia rynku;
 - „PL B.4” - arkusz z danymi dt. wykorzystania leków w PL B.4;
- Arkusze z danymi wykorzystywanymi w obliczeniach:
 - „Lista” – arkusz pomocniczy zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu;
 - „Referencje” - arkusz z referencjami prac wykorzystanych w zakresie szacowania liczebności populacji.
- Arkusze obliczeniowe:
 - „Prognoza populacji” – arkusz z prognozami populacji pacjentów;
 - „Braftovi - nowy”, „chemia - nowy” – obliczenia dla scenariuszy nowych;
 - „Braftovi - obecny”, „chemia - obecny” – obliczenia dla scenariuszy istniejących.

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Ze względu na zakładany sposób finansowania terapii skojarzonej enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym) nie dochodzi do współpłacenia

przez pacjenta, dlatego nie przeprowadzano dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (2027-2028). Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- enkorafenib,
- leki (bez enkorafenibu),
- podanie leczenia,
- monitorowanie leczenia i terapia nefarmakologiczna,
- działania niepożądane,
- kolejne linie leczenia (leki + podanie),
- monitorowanie i terapia nefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia,
- leczenie przerzutów do mózgu,
- opieka paliatywna,
- koszt końca życia.

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym, w ramach programu lekowego.

Zgodnie ze znowelizowaną Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, terapia enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Lek będzie kwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

2.5.1.2 Koszt Braftovi®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy następujących prezentacji leku Braftovi®:

- Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do istniejącej grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib w ramach wykazu B w bezpłatnym programie lekowym. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

Oszacowanie cen i odpłatności Braftovi® przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5 Koszt preparatów Braftovi® (bez RSS).

Kategoria	Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Odpłatność	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	
Koszt NFZ [PLN]	

2.5.1.3 Opis schematu podziału ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu,

Koszt Braftovi® przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6 Koszt preparatów Braftovi® (z RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [PLN]
Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg	

2.5.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu

Dane kosztowe dla poszczególnych cykli terapii, które uwzględniono w modelu analizy wpływu na budżet, przeklezione są bezpośrednio z arkuszy obliczeniowych analizy użyteczności-kosztów do arkusza „Dane kosztowe”. Dane ekstrahowano z modelu ekonomicznego przy ustawieniu braku dyskontowania kosztów i efektów. Dane skopiowano z modelu ekonomicznego (komórki: EK36:ET59 w arkuszach „EncoCetux Engine” „Comparator1 Engine”, „Comparator2 Engine”, „Comparator3 Engine”, „Comparator4 Engine”, „Comparator5 Engine”, „Comparator6 Engine” [w zależności od komparatora przy ustawieniu listy rozwijanej na pozycję „Regorafenib/Frukwintynib”). Ze względu na obszerność danych kosztowych, szczegółowe informacje znajdują się w modelu ekonomicznym.

Koszty technologii opcjonalnych zważono ich udziałem w rynku (dane uzyskane w ankiecie ekspertów) - patrz arkusz „Rynek leków” modelu BIA oraz Tab. 7. Ze względu na brak wskazania rynku dla regorafenibu oraz schematu FOLFIRI + Aflibercept w oszacowaniu rynku tych leków wykorzystano względny udział pacjentów leczonych w programie B.4 afliberceptem (udział odniesiono do Triflurydyna + typiracyl - patrz arkusz „PL B.4” modelu BIA). Ze względu na brak wskazania rynku dla frukwintynibu założono, że jego rynek jest tożsamy z rynkiem regorafenibu. Podział rynku znormalizowano do 100%.

Tab. 7. Udział w rynku technologii opcjonalnych.

Schemat leczenia	Obecny	Nowy 1. rok	Nowy 2. rok
FOLFIRI/FOLFOX	■	■	■
FOLFIRI/FOLFOX + Bewacyzumab	■	■	■
FOLFIRI + Aflibercept	■	■	■
Triflurydyna + typiracyl	■	■	■
Triflurydyna + typiracyl + Bewacyzumab	■	■	■
Regorafenib	■	■	■
Frukwintynib	■	■	■

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie terapią enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem, a jedynie stosowane są refundowane terapie opcjonalne. Jednocześnie w scenariuszu istniejącym uwzględnia się możliwość dostępu do leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem

w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8).

W scenariuszu istniejącym uwzględniono liczebność populacji docelowej, której szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Tab. 8. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Uzasadnienie parametryzacji
	2027	2028	2027	2028	2027	2028	
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■	■	Patrz rozdział 2.1.2
Liczebność populacji stosującej enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem	■	■	■	■	■	■	Dostęp do enkorafenibu jedynie w formie RDTL

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Scenariusz nowy zdefiniowano w niniejszej analizie jako wprowadzenie enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem do refundacji.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność parametrów:

- liczebność populacji docelowej,
- odsetek pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech wariantów scenariusza nowego: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz Tab. 9. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach (rozdziały 2.1.2 i 2.1.4).

Tab. 9. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Uzasadnienie parametryzacji
	2027	2028	2027	2028	2027	2028	
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■	■	Patrz rozdział 2.1.2

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Uzasadnienie parametryzacji
	2027	2028	2027	2028	2027	2028	
Liczebność populacji stosującej enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem	■	■	■	■	■	■	Patrz rozdział 2.1.4

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku odpowiadają w przybliżeniu szacunkom dla 2. roku analizy przedstawionym w scenariuszach istniejących (patrz rozdziały 3.2-3.4) i wynoszą około 39,0 mln PLN (od 28,0 mln PLN do 41,9 mln PLN).

Koszt refundacji ocenianej terapii we wnioskowanym wskazaniu wynosi około 1,6 mln PLN.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 16 584 373 PLN i 60 339 334 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii 6 676 127 PLN i 23 311 818 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 2 520 459 PLN i 31 877 974 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10 Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Bez RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN	0 PLN	0 PLN	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	1 911 323 PLN	1 911 323 PLN	1 438 779 PLN	1 918 110 PLN	3 350 103 PLN	3 829 433 PLN
Podanie leczenia	541 599 PLN	541 599 PLN	2 187 307 PLN	2 818 026 PLN	2 728 906 PLN	3 359 625 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	104 847 PLN	104 847 PLN	480 021 PLN	613 596 PLN	584 868 PLN	718 443 PLN
Działania niepożądane	2 553 759 PLN	2 553 759 PLN	1 123 948 PLN	1 123 948 PLN	3 677 706 PLN	3 677 706 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	16 686 PLN	16 686 PLN	1 883 649 PLN	3 578 811 PLN	1 900 335 PLN	3 595 497 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	44 119 PLN	44 119 PLN	5 618 158 PLN	8 617 328 PLN	5 662 277 PLN	8 661 447 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	41 802 PLN	41 802 PLN	5 580 339 PLN	7 308 505 PLN	5 622 141 PLN	7 350 307 PLN
Opieka paliatywna	1 375 PLN	1 375 PLN	183 933 PLN	321 627 PLN	185 308 PLN	323 002 PLN
Koszt końca życia	33 903 PLN	33 903 PLN	3 274 257 PLN	5 870 832 PLN	3 308 161 PLN	5 904 735 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	8 257 632 PLN	8 257 632 PLN	21 770 391 PLN	32 170 782 PLN	30 028 023 PLN	40 428 415 PLN
Scenariusz nowy						
Enkorafenib	6 676 127 PLN	23 311 818 PLN	0 PLN	0 PLN	6 676 127 PLN	23 311 818 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	3 830 768 PLN	13 133 895 PLN	1 490 728 PLN	824 690 PLN	5 321 497 PLN	13 958 585 PLN
Podanie leczenia	1 201 968 PLN	4 197 053 PLN	1 426 462 PLN	920 709 PLN	2 628 430 PLN	5 117 763 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	232 685 PLN	812 495 PLN	357 578 PLN	222 971 PLN	590 263 PLN	1 035 466 PLN
Działania niepożądane	1 710 469 PLN	3 638 500 PLN	628 641 PLN	324 978 PLN	2 339 110 PLN	3 963 478 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	386 510 PLN	2 782 144 PLN	1 287 424 PLN	1 378 178 PLN	1 673 934 PLN	4 160 322 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	1 053 666 PLN	5 648 740 PLN	4 078 464 PLN	3 245 839 PLN	5 132 130 PLN	8 894 578 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	1 019 021 PLN	4 238 224 PLN	3 997 839 PLN	2 487 989 PLN	5 016 860 PLN	6 726 213 PLN

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna	27 135 PLN	172 817 PLN	133 403 PLN	129 236 PLN	160 538 PLN	302 053 PLN
Koszt końca życia	446 022 PLN	2 403 647 PLN	2 563 571 PLN	2 432 465 PLN	3 009 594 PLN	4 836 112 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	16 584 373 PLN	60 339 334 PLN	15 964 109 PLN	11 967 055 PLN	32 548 482 PLN	72 306 389 PLN
Zmiana kosztów vs scenariusz istniejący						
Enkorafenib	3 667 908 PLN	20 303 598 PLN	0 PLN	0 PLN	3 667 908 PLN	20 303 598 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	1 919 445 PLN	11 222 572 PLN	51 949 PLN	-1 093 420 PLN	1 971 394 PLN	10 129 152 PLN
Podanie leczenia	660 369 PLN	3 655 454 PLN	-760 846 PLN	-1 897 317 PLN	-100 477 PLN	1 758 137 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	127 839 PLN	707 649 PLN	-122 443 PLN	-390 625 PLN	5 396 PLN	317 023 PLN
Działania niepożądane	-843 290 PLN	1 084 741 PLN	-495 307 PLN	-798 969 PLN	-1 338 597 PLN	285 772 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	369 824 PLN	2 765 458 PLN	-596 225 PLN	-2 200 633 PLN	-226 401 PLN	564 825 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	1 009 548 PLN	5 604 621 PLN	-1 539 694 PLN	-5 371 489 PLN	-530 147 PLN	233 132 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	977 219 PLN	4 196 422 PLN	-1 582 499 PLN	-4 820 516 PLN	-605 280 PLN	-624 094 PLN
Opieka paliatywna	25 760 PLN	171 442 PLN	-50 530 PLN	-192 391 PLN	-24 770 PLN	-20 949 PLN
Koszt końca życia	412 119 PLN	2 369 744 PLN	-710 686 PLN	-3 438 366 PLN	-298 567 PLN	-1 068 622 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	8 326 741 PLN	52 081 701 PLN	-5 806 282 PLN	-20 203 727 PLN	2 520 459 PLN	31 877 974 PLN
Z RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Scenariusz nowy						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Zmiana kosztów vs scenariusz istniejący						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

3.3Wariant minimalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 10 976 125 PLN i 40 026 679 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii 4 418 497 PLN i 15 465 610 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze spadkiem wydatków refundacyjnych NFZ o 680 934 PLN w 1. roku analizy i wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 18 841 420 PLN w 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11 Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Bez RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN	0 PLN	0 PLN	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	1 911 323 PLN	1 911 323 PLN	941 740 PLN	1 261 543 PLN	2 853 063 PLN	3 172 866 PLN
Podanie leczenia	541 599 PLN	541 599 PLN	1 432 558 PLN	1 853 711 PLN	1 974 157 PLN	2 395 310 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	104 847 PLN	104 847 PLN	314 429 PLN	403 641 PLN	419 275 PLN	508 488 PLN
Działania niepożądane	2 553 759 PLN	2 553 759 PLN	739 819 PLN	739 819 PLN	3 293 578 PLN	3 293 578 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	16 686 PLN	16 686 PLN	1 220 600 PLN	2 353 204 PLN	1 237 286 PLN	2 369 890 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	44 119 PLN	44 119 PLN	3 661 639 PLN	5 668 948 PLN	3 705 757 PLN	5 713 066 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	41 802 PLN	41 802 PLN	3 649 805 PLN	4 809 998 PLN	3 691 607 PLN	4 851 800 PLN
Opieka paliatywna	1 375 PLN	1 375 PLN	119 488 PLN	211 510 PLN	120 863 PLN	212 885 PLN
Koszt końca życia	33 903 PLN	33 903 PLN	2 123 898 PLN	3 861 658 PLN	2 157 801 PLN	3 895 561 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	8 257 632 PLN	8 257 632 PLN	14 203 975 PLN	21 164 031 PLN	22 461 608 PLN	29 421 664 PLN
Scenariusz nowy						
Enkorafenib	4 418 497 PLN	15 465 610 PLN	0 PLN	0 PLN	4 418 497 PLN	15 465 610 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	2 535 338 PLN	8 713 721 PLN	1 009 562 PLN	568 118 PLN	3 544 900 PLN	9 281 839 PLN
Podanie leczenia	795 505 PLN	2 784 424 PLN	965 939 PLN	634 171 PLN	1 761 444 PLN	3 418 595 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	153 999 PLN	539 029 PLN	242 161 PLN	153 690 PLN	396 160 PLN	692 719 PLN
Działania niepożądane	1 132 049 PLN	2 417 574 PLN	426 358 PLN	225 531 PLN	1 558 407 PLN	2 643 105 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	255 806 PLN	1 843 465 PLN	870 554 PLN	945 263 PLN	1 126 360 PLN	2 788 728 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	697 354 PLN	3 744 379 PLN	2 759 759 PLN	2 233 278 PLN	3 457 113 PLN	5 977 657 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	674 424 PLN	2 810 658 PLN	2 706 421 PLN	1 717 812 PLN	3 380 845 PLN	4 528 470 PLN

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna	17 959 PLN	114 527 PLN	90 233 PLN	88 727 PLN	108 192 PLN	203 254 PLN
Koszt końca życia	295 193 PLN	1 593 292 PLN	1 733 563 PLN	1 669 814 PLN	2 028 756 PLN	3 263 107 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	10 976 125 PLN	40 026 679 PLN	10 804 549 PLN	8 236 405 PLN	21 780 674 PLN	48 263 084 PLN
Zmiana kosztów vs scenariusz istniejący						
Enkorafenib	1 410 278 PLN	12 457 390 PLN	0 PLN	0 PLN	1 410 278 PLN	12 457 390 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	624 015 PLN	6 802 398 PLN	67 823 PLN	-693 425 PLN	691 837 PLN	6 108 973 PLN
Podanie leczenia	253 906 PLN	2 242 825 PLN	-466 619 PLN	-1 219 539 PLN	-212 713 PLN	1 023 286 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	49 153 PLN	434 182 PLN	-72 268 PLN	-249 951 PLN	-23 115 PLN	184 231 PLN
Działania niepożądane	-1 421 710 PLN	-136 185 PLN	-313 461 PLN	-514 288 PLN	-1 735 171 PLN	-650 473 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	239 120 PLN	1 826 779 PLN	-350 047 PLN	-1 407 940 PLN	-110 927 PLN	418 838 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	653 235 PLN	3 700 261 PLN	-901 880 PLN	-3 435 670 PLN	-248 645 PLN	264 591 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	632 622 PLN	2 768 856 PLN	-943 385 PLN	-3 092 186 PLN	-310 762 PLN	-323 330 PLN
Opieka paliatywna	16 584 PLN	113 152 PLN	-29 255 PLN	-122 783 PLN	-12 671 PLN	-9 631 PLN
Koszt końca życia	261 290 PLN	1 559 389 PLN	-390 335 PLN	-2 191 843 PLN	-129 045 PLN	-632 454 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	2 718 492 PLN	31 769 046 PLN	-3 399 427 PLN	-12 927 626 PLN	-680 934 PLN	18 841 420 PLN
Z RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

3.4Wariant maksymalny

Dla wariantu analizy bez uwzględnienia RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą 17 993 575 PLN i 65 453 376 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii 7 243 409 PLN i 25 287 392 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 3 322 684 PLN i 35 157 335 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Dla wariantu analizy z uwzględnieniem RSS, całkowite koszty refundacji terapii w populacji docelowej wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12 Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Bez RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN	0 PLN	0 PLN	3 008 220 PLN	3 008 220 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	1 911 323 PLN	1 911 323 PLN	1 566 867 PLN	2 087 308 PLN	3 478 190 PLN	3 998 631 PLN
Podanie leczenia	541 599 PLN	541 599 PLN	2 381 807 PLN	3 066 531 PLN	2 923 406 PLN	3 608 130 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	104 847 PLN	104 847 PLN	522 694 PLN	667 702 PLN	627 541 PLN	772 549 PLN
Działania niepożądane	2 553 759 PLN	2 553 759 PLN	1 222 938 PLN	1 222 938 PLN	3 776 697 PLN	3 776 697 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	16 686 PLN	16 686 PLN	2 054 517 PLN	3 894 652 PLN	2 071 203 PLN	3 911 338 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	44 119 PLN	44 119 PLN	6 122 355 PLN	9 377 129 PLN	6 166 474 PLN	9 421 248 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	41 802 PLN	41 802 PLN	6 077 839 PLN	7 952 373 PLN	6 119 641 PLN	7 994 175 PLN
Opieka paliatywna	1 375 PLN	1 375 PLN	200 540 PLN	350 004 PLN	201 915 PLN	351 379 PLN
Koszt końca życia	33 903 PLN	33 903 PLN	3 570 706 PLN	6 388 598 PLN	3 604 610 PLN	6 422 501 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	8 257 632 PLN	8 257 632 PLN	23 720 265 PLN	35 007 235 PLN	31 977 897 PLN	43 264 868 PLN
Scenariusz nowy						
Enkorafenib	7 243 409 PLN	25 287 392 PLN	0 PLN	0 PLN	7 243 409 PLN	25 287 392 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	4 156 275 PLN	14 246 880 PLN	1 616 092 PLN	893 745 PLN	5 772 367 PLN	15 140 626 PLN
Podanie leczenia	1 304 101 PLN	4 552 735 PLN	1 546 427 PLN	997 807 PLN	2 850 528 PLN	5 550 542 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	252 457 PLN	881 351 PLN	387 648 PLN	241 640 PLN	640 106 PLN	1 122 990 PLN
Działania niepożądane	1 855 810 PLN	3 946 319 PLN	681 471 PLN	352 185 PLN	2 537 281 PLN	4 298 504 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	419 353 PLN	3 018 242 PLN	1 395 766 PLN	1 493 606 PLN	1 815 118 PLN	4 511 847 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	1 143 198 PLN	6 127 891 PLN	4 421 575 PLN	3 517 531 PLN	5 564 773 PLN	9 645 422 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	1 105 609 PLN	4 597 549 PLN	4 334 098 PLN	2 696 111 PLN	5 439 707 PLN	7 293 660 PLN

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna	29 441 PLN	187 480 PLN	144 627 PLN	140 058 PLN	174 068 PLN	327 538 PLN
Koszt końca życia	483 922 PLN	2 607 537 PLN	2 779 302 PLN	2 636 143 PLN	3 263 224 PLN	5 243 680 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	17 993 575 PLN	65 453 376 PLN	17 307 007 PLN	12 968 827 PLN	35 300 581 PLN	78 422 203 PLN
Zmiana kosztów vs scenariusz istniejący						
Enkorafenib	4 235 189 PLN	22 279 172 PLN	0 PLN	0 PLN	4 235 189 PLN	22 279 172 PLN
Leki (bez enkorafenibu)	2 244 952 PLN	12 335 557 PLN	49 225 PLN	-1 193 563 PLN	2 294 177 PLN	11 141 994 PLN
Podanie leczenia	762 502 PLN	4 011 136 PLN	-835 381 PLN	-2 068 724 PLN	-72 878 PLN	1 942 412 PLN
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna	147 611 PLN	776 504 PLN	-135 046 PLN	-426 063 PLN	12 565 PLN	350 442 PLN
Działania niepożądane	-697 948 PLN	1 392 560 PLN	-541 467 PLN	-870 753 PLN	-1 239 415 PLN	521 807 PLN
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)	402 667 PLN	3 001 556 PLN	-658 751 PLN	-2 401 046 PLN	-256 085 PLN	600 510 PLN
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia	1 099 079 PLN	6 083 772 PLN	-1 700 780 PLN	-5 859 597 PLN	-601 701 PLN	224 175 PLN
Leczenie przerzutów do mózgu	1 063 807 PLN	4 555 747 PLN	-1 743 741 PLN	-5 256 262 PLN	-679 934 PLN	-700 515 PLN
Opieka paliatywna	28 066 PLN	186 105 PLN	-55 913 PLN	-209 946 PLN	-27 847 PLN	-23 840 PLN
Koszt końca życia	450 018 PLN	2 573 634 PLN	-791 404 PLN	-3 752 455 PLN	-341 386 PLN	-1 178 821 PLN
Łączny koszt w danym roku analizy	9 735 942 PLN	57 195 743 PLN	-6 413 258 PLN	-22 038 408 PLN	3 322 684 PLN	35 157 335 PLN
Z RSS						
Scenariusz istniejący						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						
Enkorafenib						
Leki (bez enkorafenibu)						
Podanie leczenia						
Monitorowanie leczenia i terapia niefarmakologiczna						
Działania niepożądane						
Kolejne linie leczenia (leki + podanie)						
Monitorowanie i terapia niefarmakologiczna w kolejnych liniach leczenia						
Leczenie przerzutów do mózgu						
Opieka paliatywna						

Kategoria kosztów	Enkorafenib+cetuksymab		Suma komparatorów		Suma	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt końca życia						
Łączny koszt w danym roku analizy						

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem przeprowadzono na tle kosztów terapii opcjonalnych wskazanych przez ekspertów klinicznych. Wyniki przedstawiono na tle zsumowanych wszystkich technologii opcjonalnych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, danych przekazanych przez firmę Cognosco, opinii ekspertów klinicznych oraz danych z piśmiennictwa. W szacowaniu liczebności populacji docelowej wspomagano się modelem AI (ChatGPT5.0). W analizie uwzględniono koszty związane z: zakupem leków, podaniem leków, leczeniem zdarzeń niepożądanych, monitorowaniem leczenia oraz opieką terminalną. Wszystkie dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z arkusza kalkulacyjnego modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie ekonomicznej. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej. Poszczególne warianty scenariusza istniejącego i nowego różnią się liczebnością populacji docelowej oraz odsetkiem pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia. W analizie przedstawiono wariant, w którym wnioskowana terapia jest refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib w katalogu B w bezpłatnym programie lekowym. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

We niemal wszystkich analizowanych wariantach analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny) z i bez RSS, wskazano na spodziewany wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego w sytuacji objęcia refundacją terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem. Wyjątek stanowi pierwszy rok analizy w wariantcie minimalnym z i bez RSS, w którym wykazano spodziewany spadek kosztów po stronie płatnika publicznego. W wariantcie z RSS spodziewany wzrost wydatków refundacyjnych wyniesie najprawdopodobniej około [REDACTED]. Porównywalny udział we wzroście wydatków refundacyjnych ma koszt refundacji enkorafenibu i cetuksymabu podawanego razem z enkorafenibem. Cetuksymab w chwili obecnej nie jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E.

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku - w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniach klinicznych - w warunkach

rzeczywistej praktyki wykorzystanie leku może być inne. Niepewność ta była przedmiotem analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej gdzie nie wykazała istotnych zmian w kontekście kosztów inkrementalnych.

- Niepewność dotycząca liczebności docelowej populacji pacjentów. Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o wiele źródeł. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Niepewności tej nie testowano w analizie wrażliwości ze względu na przyjęcie konserwatywnych założeń o przejęciu blisko ■ całości rynku (w rzeczywistości, mając na uwadze obecnie stosowane terapie oraz terapie, które wejdą na rynek w kolejnych latach, niniejsze założenie prowadzi prawdopodobnie do zawyżenia liczebności populacji docelowej objętej wnioskowanym leczeniem).
- Ze względu na brak wskazania przez ekspertów klinicznych rynku dla frukwintynibu założono, że jego rynek jest tożsamy z rynkiem regorafenibu.
- W analizie przyjęto, że liczba pacjentów leczonych w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) wynosi średnio ■ osób w każdym cyklu modelu. Założenie to oparto na danych przekazanych przez Wnioskodawcę, przy czym ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących rzeczywistej dynamiki włączania i wyłączenia pacjentów z terapii (rotacja wynikająca m.in. z progresji choroby i zgonów; mediana czasu stosowania terapii w RDTL wynosi ok. 7 tygodni), przyjęto stałą liczebność kohorty w kolejnych miesiącach analizy. Oznacza to, że model nie odzwierciedla rzeczywistej zmienności populacji w czasie, a jedynie średni stan liczebny w danym okresie. Dodatkowo, koszty leczenia w ramach RDTL oszacowano na podstawie kosztów dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z pierwszego miesiąca modelu ekonomicznego. Koszt miesięczny został następnie przemnożony przez 12 miesięcy oraz przez ■ pacjentów, co implikuje uproszczenie polegające na nieuwzględnieniu ewentualnych zmian kosztów terapii w kolejnych miesiącach leczenia (np. wynikających z modyfikacji dawkowania, przerwań leczenia czy zakończenia terapii).

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

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

6 Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E będzie wiązać się ze wzrostem wydatków refundacyjnych o około [REDACTED] PLN odpowiednio w 1. i 2. roku. Porównywalny udział we wzroście wydatków refundacyjnych ma koszt refundacji enkorafenibu i cetuksymabu podawanego razem z enkorafenibem. Cetuksymab w chwili obecnej nie jest refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E.

Spis rycin

Rys. 1 Prognoza zapadalności na raka jelita grubego wg KRN.	8
Rys. 2. Rozkład stadiów raka jelita grubego w Szwecji i Estonii (źródło: Cardoso 2021).	9

Spis tabel

Tab. 1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej - wariant najbardziej prawdopodobny.	10
Tab. 2. Przejęcie rynku.	11
Tab. 3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją terapii enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem.	11
Tab. 4. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	12
Tab. 5 Koszt preparatów Braftovi® (bez RSS).	15
Tab. 6 Koszt preparatów Braftovi® (z RSS).	15
Tab. 7. Udział w rynku technologii opcjonalnych.	16
Tab. 8. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	17
Tab. 9. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	17
Tab. 10 Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	20
Tab. 11 Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	25
Tab. 12 Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.....	30

Bibliografia

- AE Braftovi** Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
- Baxter 2021** Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, Gold PJ, Hantel A, Jones L, Lieu C, Mahmoud N, Morris AM, Ruiz-Garcia E, You YN, Meyerhardt JA. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 10;40(8):892-910. doi: 10.1200/JCO.21.02538. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34936379.
- Bläker 2019** Bläker H, Alwers E, Arnold A, Herpel E, Tagscherer KE, Roth W, Jansen L, Walter V, Kloor M, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;17(3):455-462.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.015. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29660527.
- Bouvier 2021** Bouvier AM, Jooste V, Sanchez-Perez MJ, Bento MJ, Rocha Rodrigues J, Marcos-Gragera R, Carmona-Garcia MC, Luque-Fernandez MA, Minicozzi P, Bouvier V, Innos K, Sant M; Working Group on Colorectum. Differences in the management and survival of metastatic colorectal cancer in Europe. A population-based study. *Dig Liver Dis*. 2021 May;53(5):639-645. doi: 10.1016/j.dld.2021.01.021. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33637435.
- Cardoso 2021** Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens VEPP, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeiffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1002-1013. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6. Epub 2021 May 25. PMID: 34048685.
- COGNOSCO** Dane przekazane od Wnioskodawcy. Badanie OncoZoom Rak Jelita Grubego - COGNOSCO - listopad 2024.
- Herman 2015** Herman KJ, Komorowski AL, Wysocki WM, Tabor J, Herman RM, Śliwczyński A. Variation in treatment modalities, costs and outcomes of rectal cancer patients in Poland. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):400-9. doi: 10.5114/wo.2015.56010. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26793026; PMCID: PMC4709405
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. <https://onkologia.org.pl/pl> [Dostęp: 01.09.2025r.]
- NIK** https://www.nik.gov.pl/kontrole/wyniki-kontroli-nik/pobierz,kzd-p_23_044_202305171501431684328503-01,typ,k.pdf
- Nors 2024** Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2024 Jan 1;10(1):54-62. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5098. PMID: 37971197; PMCID: PMC10654928.
- Potocki 2023** Potocki PM, Wójcik P, Chmura Ł, Goc B, Fedewicz M, Bielańska Z, Swadźba J, Konopka K, Kwinta Ł, Wysocki PJ. Clinical Characterization of Targetable Mutations (BRAF V600E and KRAS G12C) in Advanced Colorectal Cancer-A

	Nation-Wide Study. <i>Int J Mol Sci.</i> 2023 May 22;24(10):9073. doi: 10.3390/ijms24109073. PMID: 37240418; PMCID: PMC10219350.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 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.
Taieb 2016	Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, Mini E, Goldberg RM, Folprecht G, Luc Van Laethem J, Sargent DJ, Alberts SR, Emile JF, Laurent Puig P, Sinicrope FA. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2016 Dec 31;109(5):djw272. doi: 10.1093/jnci/djw272. PMID: 28040692; PMCID: PMC6075212.
Uchwała NFZ	Uchwały Rady 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) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023 r.
Xu 2023	Xu T, Li J, Wang Z, Zhang X, Zhou J, Lu Z, Shen L, Wang X. Real-world treatment and outcomes of patients with metastatic BRAF mutant colorectal cancer. <i>Cancer Med.</i> 2023 May;12(9):10473-10484. doi: 10.1002/cam4.5783. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36912150; PMCID: PMC10225206.
Żok 2024	Żok J, Bieńkowski M, Radecka B, et al. Treatment outcomes of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer: a Polish retrospective cohort study. <i>Contemporary Oncology/Współczesna onkologia.</i> 2024;28(4):297-303. doi:10.5114/wo.2024.146953