

Vectibix[®] (panitumumab) w skojarzeniu
ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia
dorosłych chorych na raka jelita
grubego z przerzutami,
z genami RAS typu dzikiego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Amgen Sp. z o.o.
Ul. Puławska 145,
02-715 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia | 8 |
| 2 Analiza wpływu na budżet..... | 9 |
| 2.1 Metodyka analizy | 9 |
| 2.2 Horyzont czasowy | 9 |
| 2.3 Perspektywa | 10 |
| 2.4 Scenariusze porównywane | 11 |
| 2.5 Populacja..... | 11 |
| 2.5.1 Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana..... | 11 |
| 2.5.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku | 17 |
| 2.5.3 Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana | 18 |
| 2.5.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją | 19 |
| 2.5.5 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją..... | 23 |
| 2.5.6 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji | 23 |
| 2.6 Analizowane koszty | 23 |
| 2.6.1 Koszt leków..... | 24 |
| 2.6.2 Koszt diagnostyki i monitorowania | 34 |
| 2.6.3 Koszt podania leków..... | 35 |
| 2.6.4 Podsumowanie kosztów..... | 40 |
| 2.7 Podsumowanie danych wejściowych..... | 41 |
| 2.8 Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy | 42 |
| 2.8.1 Aktualne wydatki budżetowe | 42 |
| 2.8.2 Prognozowane wydatki budżetowe..... | 43 |
| 3 Analiza wrażliwości..... | 51 |
| 4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 56 |
| 5 Aspekty etyczne i społeczne | 57 |
| 6 Założenia i ograniczenia | 59 |
| 7 Podsumowanie i wnioski końcowe | 62 |
| 8 Załączniki | 64 |
| 8.1 Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego | 64 |
| 8.2 Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce | 85 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| Spis rysunków | 87 |
| Spis tabel | 88 |
| Bibliografia | 90 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|----------------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BRAF | ang. B-Raf proto-oncogene, serine/ threonine kinase |
| BSC | ang. best supportive care – leczenie objawowe |
| CET | cetuksymab |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| ECOG | ang. Eastern Cooperative Oncology Group – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych |
| EGFR | ang. epidermal growth factor receptor - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu |
| EGFR | ang. epidermal growth factor receptor – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu |
| FOLFIRI | schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl |
| FOLFOX | schemat chemioterapii: oksaliplatyna, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl |
| KRAS | ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| m.c. | masa ciała |
| mCRC | ang. metastatic colorectal cancer – rak jelita grubego z przerzutami |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n/d | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NRAS | ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza |
| p.c. | powierzchnia ciała |
| PAN | panitumumab |
| PFS | ang. progression free survival – czas przeżycia wolnego od progresji choroby |
| PFS | ang. progression free survival – czas przeżycia wolnego od progresji choroby |
| RAS | ang. rat sarcoma viral oncogene homolog – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza |
| RSS | ang. risk sharing scheme – umowa podziału ryzyka |

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vectibix® (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl) w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS (ang. *rat sarcoma viral oncogene*) typu dzikiego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego”.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

W analizie założono finansowanie leku Vectibix® (panitumumab) bez dopłaty pacjenta, zatem analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz badań epidemiologicznych i obserwacyjnych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której panitumumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego w ramach programu lekowego. W scenariuszu tym, w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI stosowany jest jedynie CET (cetuksymab). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której PAN (panitumumab) może być również stosowany w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego będzie finansowany ze środków publicznych w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20).

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i diagnostyki oraz koszt podania leków w ramach programu lekowego w perspektywie płatnika publicznego.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie właściwego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ 2].

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka

, z uwzględnieniem RSS

z uwzględnieniem RSS

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku

(scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym), a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej oraz średniego czasu leczenia w I linii

W celu wyznaczenia kosztów związanych z przyjmowaniem leków w analizowanym wskazaniu przyjęto, iż chorzy leczeni są poszczególnymi schematami aż do progresji choroby (wynika to z faktu, iż jednym z kryteriów wyłączenia z programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego jest progresja choroby).

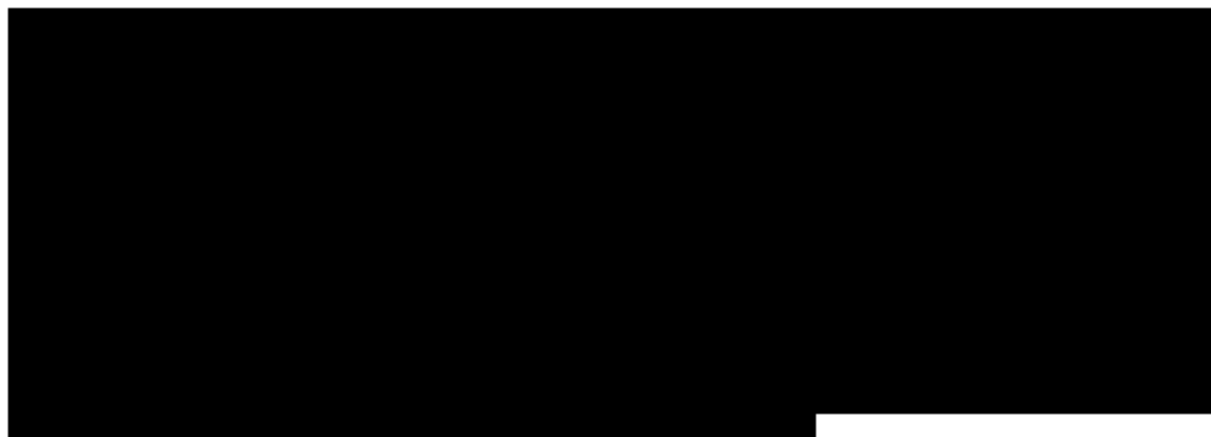
WYNIKI

Wydatki inkrementalne

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu panitumumabu (Vectibix®) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI do Wykazu leków

refundowanych w ramach programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego.



1 Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vectibix® (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl) w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS (ang. *rat sarcoma viral oncogene homolog*) typu dzikiego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego”.

Programem lekowym, którego dotyczy wniosek, jest Program lekowy Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18- C 20).


Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Vectibix® (PAN, panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2019, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2 Analiza wpływu na budżet

2.1 Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz badań epidemiologicznych i obserwacyjnych określających skalę występowania przerzutów (bez przerzutów do mózgu), obecności mutacji w genach RAS, braku możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby, zakwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii w I linii leczenia oraz ze sprawnością ogólną w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2020 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

- 
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości niższe od zera – oznacza to oszczędności finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
 9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2 Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2012], 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 (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2012]), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [AOTMiT 2016], [Potemski 2014].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2020 oraz 2021. Uzasadnieniem dla przyjęcia takiego czasu trwania horyzontu czasowego jest fakt, iż panitumumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego. Ponieważ panitumumab jest już technologią znaną i stosowaną w leczeniu dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, można wnioskować, że stabilizacja rynku nastąpi w ciągu dwóch lat.



Dodatkowo, zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną Ustawą o refundacji) [Ustawa 2011], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na dwa lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3 Perspektywa

Analizę wpływu na budżet, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] i wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i świadczeniobiorców (pacjentów). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania wnioskowanej terapii w ramach programu lekowego, w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia paliatywnego, tj. leczenia bólu w zakresie stosowanej farmakoterapii). Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako obowiązujące także dla perspektywy wspólnej.

2.4 Scenariusze porównywane

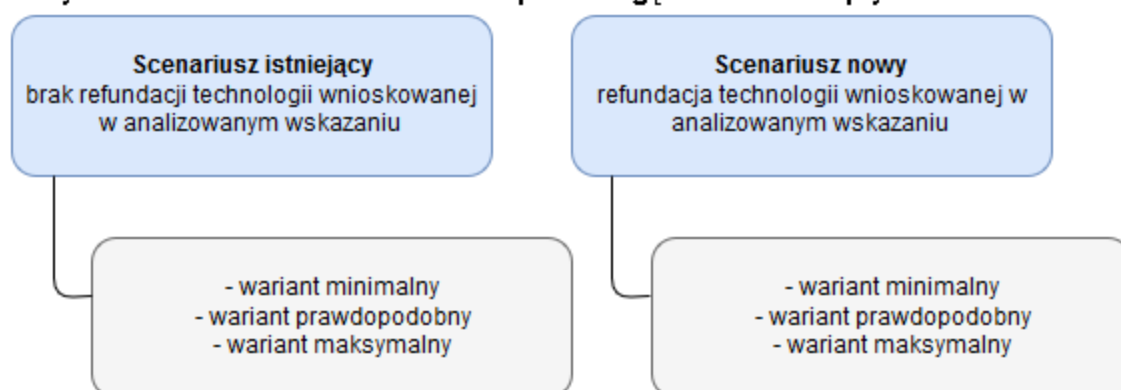
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r., zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego w ramach programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego również w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI. [REDACTED]

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.



Źródło: opracowanie własne.

2.5 Populacja

2.5.1 Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [AOTMiT 2016]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vectibix[®], panitumumab wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer, mCRC*) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki) [ChPL Vectibix]:

- w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX (oksalipłatyna, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl) lub FOLFIRI;
- w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluopirymidynę, oksalipłatynę i irynotekan.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych: z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) (nowe zachorowania na raka jelita grubego w Polsce) oraz danych epidemiologicznych i obserwacyjnych.

Ponadto, do oszacowania populacji chorych, u których technologia może być zastosowana, posłużono się kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z wnioskowanego programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, wskazanymi w załączniku (rozdział 8.1).

Dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego (rozpoznanie C18-C20 według klasyfikacji ICD-10) wśród osób dorosłych zaczerpnięto z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dane z lat 1999 - 2016 przedstawiono w załączniku (rozdział 8.2). Z uwagi na to, iż sposób prezentacji danych nie pozwala na oszacowanie dokładnej liczby chorych powyżej 18 roku życia, a także marginalną liczbę osób z rozpoznaniem nowotworem złośliwym w grupie wiekowej do 19 roku życia (kilka przypadków w ciągu roku) postanowiono wykorzystać pełną liczbę nowozdiagnozowanych zachorowań przedstawioną w rejestrze.

Na podstawie przytoczonych danych zbudowano trend liniowy liczby zachorowań z podziałem na umiejscowienie nowotworu oraz z wyszczególnieniem płci chorych na lata 2017-2022. Wyniki zamieszczono w Tab. 1..

Tab. 1. Szacowana (prognozowana) liczba dorosłych chorych na raka jelita grubego w latach 2017-2022.

| Rok | Umiejscowienie nowotworu | | | | | | | | | Łącznie chorzy z rakiem jelita grubego (C18 - C20) |
|------|--------------------------|---------|---------|---------------------------------|---------|---------|------------------|---------|---------|--|
| | Okreźnica (C18) | | | Zgięcie esico-o dbytnicze (C19) | | | O dbytnica (C20) | | | |
| | Mężczyźni | Kobiety | Łącznie | Mężczyźni | Kobiety | Łącznie | Mężczyźni | Kobiety | Łącznie | |
| 2017 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2018 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2019 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2020 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2021 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2022 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN.

Chorych z odległymi przerzutami wśród wszystkich chorych na raka jelita grubego można podzielić na dwie grupy:

- chorzy z przerzutami synchronicznymi, występującymi w momencie diagnozy nowotworu (do trzech miesięcy);
- chorzy z przerzutami metachronicznymi, rozwijającymi się w toku progresji choroby.

Odsetek chorych z odległymi przerzutami synchronicznymi określono na podstawie publikacji Nowicki 2016 oraz ze słoweńskiego i czeskiego rejestru onkologicznego [CiS 2018], [SVOD 2016]. W szacunkach dla wariantu podstawowego przyjęto średnią z tych wartości, a dla wariantów minimalnego i maksymalnego odpowiednio najniższą i najwyższą wartość ze wszystkich branych pod uwagę rejestrów. Wyniki prezentuje Tab. 2.

Tab. 2. Odsetki pacjentów z przerzutami odległymi w momencie diagnozy.

| Publikacja | Czas diagnozy | Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi | Średnia |
|---|---------------|---|---------|
| Nowicki, 2016 | 2000-2014 | 15,87% | 20,33 |
| Słoweński rejestr onkologiczny, 2015 [CiS 2018] | 2015 | 25,46% | |
| Czeski rejestr onkologiczny, 2016 [SVOD 2016] | 2016 | 19,66% | |

Źródło: opracowanie własne.

Odsetek metachronicznych przerzutów odległych występujących u chorych z nowotworem jelita grubego określono na podstawie danych zawartych w publikacji Hackl 2011 [Hackl 2011]. Przerzuty metachroniczne określono jako przerzuty występujące najwcześniej trzy miesiące po zdiagnozowaniu nowotworu. Wśród 884 chorych na raka jelita grubego biorących udział w badaniu u 104 stwierdzono przerzuty metachroniczne (44,1% wszystkich chorych z przerzutami).

¹Na podstawie informacji zawartych w Analizie klinicznej [ADP Vectibix 2019] 5-letnie przeżycie jest bardzo niskie dla chorych z przerzutami odległymi, zaś średnie przeżycie rzadko przekracza wśród nich 3 lata.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix® wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS – ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*, NRAS – ang. *neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.) [ChPL Vectibix]. Dodatkowo, zgodnie z PL konieczne jest, aby u pacjentów potwierdzono brak mutacji V600E w genie BRAF (ang. *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) (ekson 15.).

Zgodnie z publikacją Łacko 2011 mutacje w genie KRAS, NRAS oraz BRAF występują odpowiednio u 40%, 3-8% i 8-10% pacjentów. Badania wskazują, że leczenie CET lub PAN pacjentów obciążonych mutacją wymienionych genów nie przynosi rezultatów. W przypadku pacjentów WT KRAS przeżycie jest 2-krotnie dłuższe niż w przypadku występowania mutacji. Zgodnie z badaniami również u pacjentów z mutacją BRAF potwierdzony jest brak odpowiedzi na inhibitory EGFR [Łacko 2011].

W celu oszacowania odsetka pacjentów z genami RAS typu dzikiego skorzystano z bazy COSMIC², która gromadzi dane dotyczące częstości występowania mutacji genów u pacjentów z nowotworami [COSMIC]. Dane zawarte w bazie wskazują, iż mutacja genu KRAS występuje u 32,39% wszystkich próbek. Odsetek chorych bez mutacji wynosi zatem 67,61%. Baza COSMIC zawiera również informację na temat częstości mutacji genu NRAS (3,68% z mutacją, 96,32% bez mutacji) jednak nie podaje danych o łącznym występowaniu tych mutacji.

Aż 80% mutacji BRAF to mutacja V600E, dlatego w analizie zastosowano dane pochodzące z platformy internetowej COSMIC, dotyczące występowania mutacji w genie BRAF w przebadanej populacji [Oncologypro]. Zgodnie z COSMIC mutacja BRAF występuje u 12,26% chorych (87,74% bez mutacji). Mutacje w genach z rodziny RAS (KRAS, NRAS) oraz BRAF występują zawsze oddzielnie i wzajemnie się wykluczają [Łacko 2011].



Liczba chorych na raka jelita grubego z przerzutami (mCRC), bez mutacji w genach RAS została przedstawiona w Tab. 5.

² Zastosowano następujące filtry wyszukiwania w bazie: tissue selection: Large intestine, subtissue selection: Include all, Histology selection: Include all, subHistology selection: Include all (http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue#sn=large_intestine&ss=all&hn=all&sh=all&in=t&rc=tissue&all_data=n).

Tab. 5. Liczba chorych na raka jelita grubego z przerzutami, bez mutacji w genach RAS i BRAF.

| Wariant | Chorzy z mCRC, bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF | | | |
|---------------|---|---------|---------|---------|
| | 2019 r. | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami; RAS – ang. *rat sarcoma viral oncogene homolog*; KRAS – ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; NRAS – ang. *neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*.

Źródło: opracowanie własne.

Nie u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego można zastosować chemioterapię lub zastosowanie takiego leczenia jest celowe. Od tej opcji odstępuje się, gdy u pacjenta możliwe jest przeprowadzenie radykalnej resekcji przerzutów, a także gdy stan chorego nie pozwala na zastosowanie leków o wysokiej toksyczności lub gdy przerzuty są tak zaawansowane, że chemioterapia nie przyniesie pacjentowi korzyści. Częstość stosowania chemioterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego określono na podstawie polskiej publikacji Krzemieniecki 2009 [Krzemieniecki 2009]. Wskazano w niej, iż 65% chorych z mCRC leczonych jest w pierwszej linii chemioterapią.

Mnożąc ten odsetek przez wartości podane w Tabeli 5, oszacowano całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być obecnie zastosowana. Wyniki przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana.

| Wariant | Chorzy z mCRC, bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF, kwalifikujący się do chemioterapii | | | |
|---------------|---|---------|---------|---------|
| | 2019 r. | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami, KRAS – ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; NRAS – ang. *neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog*.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację wskazaną we wniosku refundacyjnym oraz ocenianą w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, kwalifikujący się do pierwszej linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii. Rozpatrywana w analizie populacja docelowa obejmuje pacjentów stosujących obecnie w pierwszej linii leczenia terapię z zastosowaniem inhibitora EGFR w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (CET + FOLFIRI). Ta część pacjentów zostanie objęta leczeniem w schemacie Vectibix® + FOLFIRI w przypadku objęcia refundacją. Wartości zamieszczone w Tab. 6.

określają grupę chorych, którzy przed wystąpieniem przerzutu nie otrzymywali żadnego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii. Chorzy, u których stwierdza się przerzuty synchroniczne nie stosują żadnego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, natomiast chorzy z przerzutami metachronicznymi mogą w okresie od momentu diagnozy do momentu wystąpienia przerzutów zostać poddani leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii. Stąd, aby oszacować populację docelową tj. kwalifikującą się do I linii leczenia w ramach programu lekowego należy liczbę chorych zamieszczoną w Tab. 5. pomniejszyć o tę grupę chorych z przerzutami metachronicznymi, którzy takie leczenie otrzymywali. Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka chorych z przerzutami metachronicznymi, którzy otrzymywali leczenie z wykorzystaniem chemioterapii w okresie od momentu diagnozy do momentu wystąpienia przerzutów założono w wariancie minimalnym, że u pacjentów, u których przerzuty pojawiły się w okresie dłuższym niż trzy miesiące po diagnozie wdrożono uprzednio leczenie z wykorzystaniem chemioterapii stąd nie kwalifikują się do leczenia I linii mCRC (nie kwalifikują się do otrzymania panitumumabu w ramach projektowanego programu lekowego). W wariancie maksymalnym założono, że ci chorzy nie stosowali uprzednio żadnego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii stąd wszyscy mogą zakwalifikować się do leczenia w I linii mCRC. W wariancie prawdopodobnym przyjęto średnią z wariantów skrajnych. Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tab. 7. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.

| Wariant | Populacja docelowa (Chorzy z mCRC, bez mutacji w genach KRAS i NRAS, kwalifikujący się do chemioterapii, nie stosujący wcześniej leczenia z wykorzystaniem chemioterapii) | | | |
|---------------|---|---------|---------|---------|
| | 2019 r. | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.3 Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie schemat PAN + FOLFIRI nie jest stosowany. Z kolei na podstawie danych refundacyjnych dla panitumumabu pochodzących z raportów NFZ od kwietnia 2018 r. do marca 2019 r., oszacowano populację, w której PAN jest obecnie stosowany. Vectibix® jest obecnie finansowany w pierwszej linii leczenia mCRC w skojarzeniu z FOLFOX-4 oraz w monoterapii w trzeciej linii leczenia. ■

■ Liczbę pacjentów stosujących panitumumab wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych dla leku ogółem, bez podziału na poszczególne jego prezentacje, przyjmując na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vectibix® dawkę na poziomie 6 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie ■

2.5.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach:

- kwalifikacji,
- wykluczenia pacjentów,

z nowego Programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obecnym oraz nowym Programie lekowym Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (rozdział 8.1). Na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia chorych do nowego Programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego wnioskować można, że możliwość wykonania pierwotnej resekcji przerzutów w wątrobie to warunek wykluczający pacjentów z terapii w ramach programu lekowego. Odsetek pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie leczenia radykalnego (resekcja wątroby), określony został na podstawie danych z publikacji Leporrier 2006 [Leporrier 2006] oraz Manfredi 2006 [Manfredi 2006]. Częstość wykonywania resekcji wątroby w odnalezionych badaniach przedstawiono w Tab. 8. W analizie przyjęto średnią z przytoczonych wartości.

Tab. 8. Częstość wykonywania resekcji wątroby w przerzutowym raku jelita grubego.

| Publikacja | Źródło | Okres | Przerzuty | |
|----------------|---|-----------|---------------|----------------|
| | | | Synchroniczne | Metachroniczne |
| Leporrier 2006 | Digestive Cancer Registry of Calvados (Francja) | 1994-1999 | 10,40% | 33,30% |
| Mitry 2010 | Cancer registry of Burgundy (Francja) | 1996-2000 | 7,20% | 19,80% |
| Średnia | | | 8,80% | 26,55% |

Źródło: opracowanie własne.

Kolejnym kryterium uniemożliwiającym kwalifikację chorych do programu lekowego jest wystąpienie przerzutów do mózgu. Częstość występowania przerzutów do mózgu określono na podstawie publikacji Yeager 2015 [Yeager 2015], gdzie wartość dla populacji RAS typu dzikiego wynosiła 1,89%. Wartości minimalne i maksymalne określono na podstawie publikacji Hess 2006 [Hess 2006] oraz Tran 2011 [Tran 2011], gdzie wynosiły odpowiednio 0,71% i 5,15%.

³ Za średni czas leczenia przyjmując 9,8 miesiąca.

Założono, że częstość występowania przerzutów do mózgu nie różni się w zależności od występowania przerzutów synchronicznych i metachronicznych.

Liczbę chorych na przerzutowego raka jelita grubego, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby zamieszczono w Tab. 9. Wariant minimalny zawiera jedynie chorych z przerzutami synchronicznymi (iloczyn odsetka (1-1,89%) oraz wartości z wariantu minimalnego przedstawionego w Tab. 7.), wariant maksymalny zawiera chorych z przerzutami synchronicznymi i metachronicznymi łącznie (iloczyn odsetków zamieszczonych w Tab. 8., odsetka (1 - 1,89%) oraz odpowiednich wartości z wariantów prawdopodobnych zamieszczonych w Tab. 4.), wariant prawdopodobny jest średnią z wariantów skrajnych.

Tab. 9. Liczba chorych na mCRC, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby.

| Wariant | Chorzy z mCRC, bez mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF, stosujący chemioterapię w I linii, bez resekcji wątroby i przerzutów do mózgu | | | |
|---------------|--|---------|---------|---------|
| | 2019 r. | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog, RAS – ang. rat sarcoma viral oncogene homolog.

Źródło: opracowanie własne.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do nowego programu lekowego do leczenie schematem PAN+FOLFIRI powinni być zakwalifikowani chorzy ze stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO (ECOG). Odsetek pacjentów z dobrą sprawnością ogólną wśród chorych na przerzutowego raka jelita grubego określono na podstawie publikacji Teixeira 2015 [Teixeira 2015], w której 100 z 240 badanych chorych na przerzutowego raka jelita grubego uzyskało ocenę 0 lub 1 w skali ECOG (41,67%).

Liczbę chorych na przerzutowego raka jelita grubego, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby, z oceną sprawności ogólnej 0 lub 1 w skali ECOG, obliczoną jako iloczyn odsetka 41,67% oraz wartości z Tab. 9. zamieszczono w Tab. 10.

Tab. 10. Liczba chorych z mCRC, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowana do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz

z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby, z oceną sprawności ogólnej 0 lub 1 w skali ECOG.

| Wariant | Chorzy z mCRC, bez mutacji w genach KRAS i NRAS, stosujący chemioterapię w I linii, bez metastazektomii i przerzutów do mózgu, ze sprawnością ogólną 0-1 w skali ECOG | | | |
|---------------|---|---------|---------|---------|
| | 2019 r. | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog, ECOG – ang. Eastern Cooperative Oncology Group, RAS – ang. rat sarcoma viral oncogene homolog.

Źródło: opracowanie własne.

Warto nadmienić, iż brak możliwości wykonania resekcji wątroby, brak przerzutów do mózgu oraz dobra sprawność ogólna były głównymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, które wzięte zostały pod uwagę, i które miały największy wpływ na wielkość oszacowanej populacji.

2.5.4.1 Udziały w rynku

Obecnie w pierwszej linii leczenia mCRC stosowane mogą być różne schematy chemioterapii, jednakże w populacji docelowej niniejszego raportu (u chorych z genami RAS typu dzikiego) w ramach rozpatrywanego programu lekowego (zał. B4 do Obwieszczenia: LE-CZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C 18 - C 20) finansowane są obecnie jedynie dwa schematy leczenia: CET+FOLFIRI lub PAN+FOLFOX-4. ■■■■■

■■■■■

■■■■■ Ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia drugiej linii w ramach przedmiotowego PL z zastosowaniem afliberceptu może zostać włączony pacjent, który niestosował wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu – a więc chemioterapii w schemacie FOLFIRI. ■■■■■

■■■■■

2.5.4.2 Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

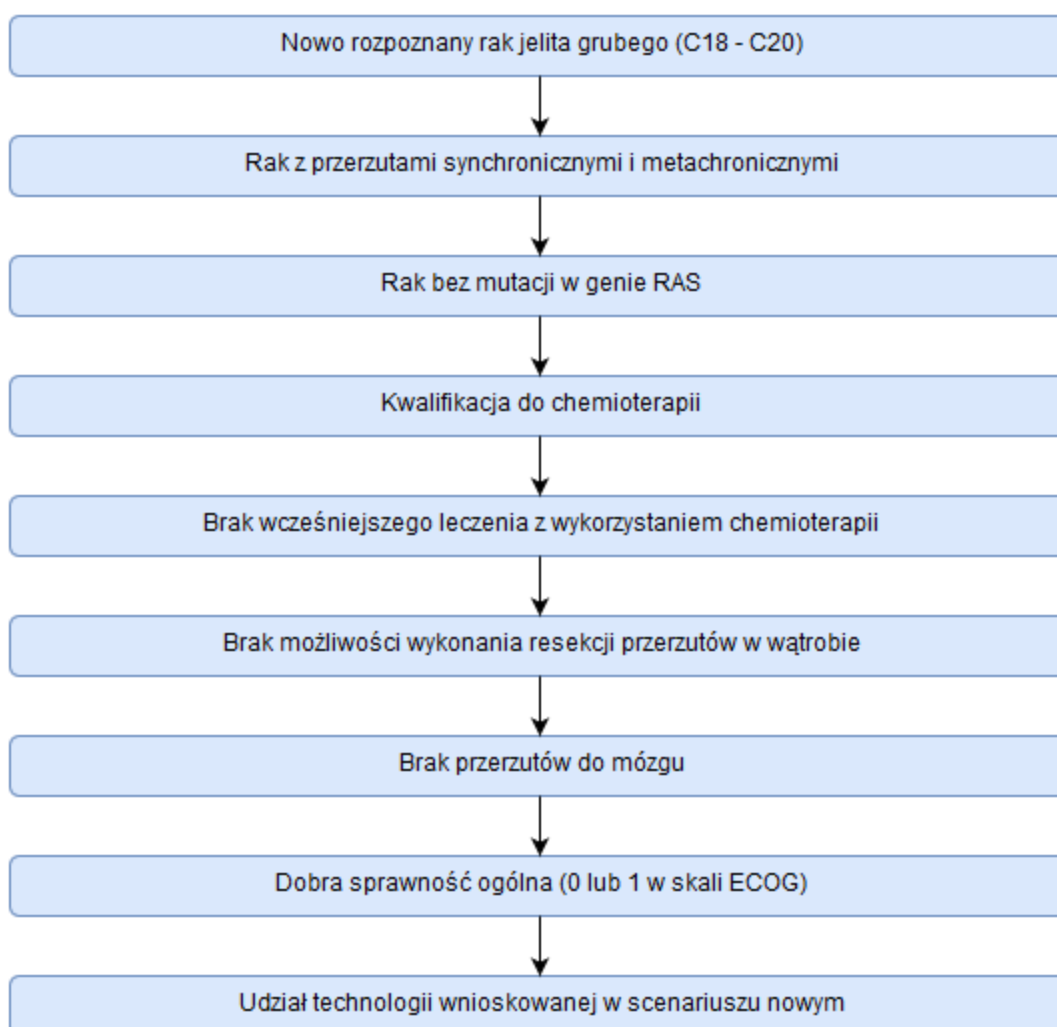
Tab. 11. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym.

| Wariant | Wielkość populacji docelowej leczonej technologią wnioskowaną | | |
|---------------|---|---------|---------|
| | 2020 r. | 2021 r. | 2022 r. |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ |

Źródło: opracowanie własne.

Schemat wskazujący etapy obliczania populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Etapy obliczania liczby chorych leczonych technologią wnioskowaną.



Źródło: opracowanie własne.

2.5.5 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji PAN+FOLFIRI, schemat ten nie będzie stosowany, a panitumumab będzie stosowany analogicznie do sytuacji obecnej.

2.5.6 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.5.2 – 2.5.5 zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Podsumowanie szacunków wielkości populacji.

| Populacja | Wariant | Wielkość populacji | | | | Odnosnik do rozdziału |
|--|---------------|--|------|------|------|-----------------------|
| | | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | rozdział 2.5.2 |
| | Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| | Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | Minimalny | Obecnie schemat PAN + FOLFIRI nie jest stosowany | | | | rozdział 2.5.3 |
| | Prawdopodobny | | | | | |
| | Maksymalny | | | | | |
| Pacjenci, uwzględnieni w niniejszej analizie | Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | rozdział 2.5.5 |
| | Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| | Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | |

PAN – panitumumab; FOLFIRI – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl.

Źródło: opracowanie własne.

2.6 Analizowane koszty

Kategorie kosztów zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej [CMA Vectibix 2019]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii;

- koszt podania leków w ramach programu lekowego.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W Tab. 13. wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń, oraz danych NFZ o wartości refundacji od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie MZ 2].

Tab. 13. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne.

| Kategoria kosztowa | Uzasadnienie kwalifikacji |
|---|--|
| Koszt podania leków w schemacie FOLFIRI | Ze względu na tożsamy schemat dawkowania FOLFIRI dla PAN i CET jest on kosztem nieróżniącym, a więc dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości |
| Koszt leczenia objawowego | Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w Analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. |
| Koszt kolejnych linii leczenia | Koszty leczenia kolejnych linii są kosztami nieróżniącymi, o jednakowej skuteczności w przypadku zastosowanych schematów leczenia. |

Źródło: opracowanie własne.

2.6.1 Koszt leków

2.6.1.1 Dawkowanie leków

PANITUMUMAB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. [REDACTED]

[REDACTED]

CETUKSYMAB

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SUBSTANCJE SKŁADOWE SCHEMATU FOLFIRI

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

⁴ ang. *intravenous (infusion)* – podanie dożylnie

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.6.1.2 Ceny leków

PANITUMUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, w ramach programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. [REDACTED]

[REDACTED] [Ustawa 2011].

[REDACTED] Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji oraz najbardziej aktualnego Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ 2], [Ustawa 2011] wyznaczono cenę zbytu netto oraz cenę hurtową brutto

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje Tab. 16.

CETUKSYMAB

Cetuksymab jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [Ustawa 2011]. Dane na temat cen leku, w zależności od wariantu analizy, zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (wariant z i bez RSS) oraz z danych NFZ o wartości refundacji od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (wariant z RSS). Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w Tab. 16.

SUBSTANCJE SKŁADOWE SCHEMATU FOLFOX

Ceny poszczególnych substancji stosowanych w ramach chemioterapii FOLFIRI, w zależności od wariantu analizy, zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz z danych NFZ o wartości refundacji od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku. [Obwieszczenie MZ 2]. Uwzględnione preparaty finansowane są w ramach katalogu chemioterapii (pacjenci nie partycypują w kosztach leków).

Tab. 16. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto (PLN) | Urzędowa cena zbytu (PLN) | Cena hurtowa (PLN) | Oплата pacjenta (PLN) |
|-----------------------|---|----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Panitumumabum bez RSS | Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| | Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Panitumumabum z RSS | Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| | Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cetuximabum | Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 3 830,00 | 4 136,40 | 4 343,22 | 0,00 |
| | Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 766,00 | 827,28 | 868,64 | 0,00 |
| Bevacizumabum | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml | 1 fiol.po 4 ml | 1 1085,00 | 1 171,80 | 1 230,39 | 0,00 |
| | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml | 1 fiol.po 16 ml | 4 340,00 | 4 687,20 | 4 921,56 | 0,00 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 30,00 | 32,40 | 34,02 | 0,00 |
| | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 60,00 | 64,80 | 68,04 | 0,00 |
| | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 40 ml | 120,00 | 129,60 | 136,08 | 0,00 |
| | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 29,50 | 31,86 | 33,45 | 0,00 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto (PLN) | Urzędowa cena zbytu (PLN) | Cena hurtowa (PLN) | Opłata pacjenta (PLN) |
|-------------------|---|----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 59,00 | 63,72 | 66,91 | 0,00 |
| | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 40 ml | 118,00 | 127,44 | 133,81 | 0,00 |
| Calcii folinas | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 10 ml | 19,00 | 20,52 | 21,55 | 0,00 |
| | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 100 ml | 150,00 | 162,00 | 170,10 | 0,00 |
| | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 20 ml | 33,00 | 35,64 | 37,42 | 0,00 |
| | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 35 ml | 57,75 | 62,37 | 65,49 | 0,00 |
| | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 5 ml | 9,50 | 10,26 | 10,77 | 0,00 |
| | Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. 50 ml | 75,00 | 81,00 | 85,05 | 0,00 |
| | Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg | 20 szt. | 20,00 | 21,60 | 22,68 | 0,00 |
| | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 19,00 | 20,52 | 21,55 | 0,00 |
| | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 150,00 | 162,00 | 170,10 | 0,00 |
| | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 33,00 | 35,64 | 37,42 | 0,00 |
| | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 83,00 | 89,64 | 94,12 | 0,00 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto (PLN) | Urzędowa cena zbytu (PLN) | Cena hurtowa (PLN) | Opłata pacjenta (PLN) |
|--|---|----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Fluorouracilum | 5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg | 1 fiol.po 20 ml | 13,49 | 14,57 | 15,30 | 0,00 |
| | 5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 67,00 | 72,36 | 75,98 | 0,00 |
| | Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 13,40 | 14,47 | 15,19 | 0,00 |
| | Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 7,00 | 7,56 | 7,94 | 0,00 |
| | Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 67,00 | 72,36 | 75,98 | 0,00 |
| | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5,60 | 6,05 | 6,35 | 0,00 |
| | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 56,00 | 60,48 | 63,50 | 0,00 |
| | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 11,20 | 12,10 | 12,71 | 0,00 |
| | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 2,80 | 3,02 | 3,17 | 0,00 |
| Irinotecani hydrochloridum trihydricum | Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 982,98 | 1 061,62 | 1 114,70 | 0,00 |
| | Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml | 149,62 | 161,59 | 169,67 | 0,00 |
| | Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 388,66 | 419,75 | 440,74 | 0,00 |
| | Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 150,00 | 162,00 | 170,10 | 0,00 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto (PLN) | Urzędowa cena zbytu (PLN) | Cena hurtowa (PLN) | Oплата pacjenta (PLN) |
|-------------------|---|----------------------|------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| | Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml | 20,00 | 21,60 | 22,68 | 0,00 |
| | Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 250,00 | 270,00 | 283,50 | 0,00 |
| | Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 50,00 | 54,00 | 56,70 | 0,00 |

PLN – polski złoty; RSS – (ang. *risk sharing scheme*) - schemat podziału ryzyka.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ], [Obwieszczenie MZ 2]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [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] |

Źródło: opracowanie własne.

2.6.2 Koszt diagnostyki i monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia raka jelita grubego określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym dla mCRC, zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ [Zarządzenie 7/2019/DGL]. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w Tab. 18.

W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do 1 cyklu w modelu.

Tab. 18. Diagnostyka w programie lekowym Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

| Świadczenie | Wycena świadczenia ⁵ | Roczny koszt świadczenia (PLN) | Koszt na cykl (PLN) |
|---|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego | 3 579,50 | 3 579,50 | 298,29 |

PLN – polski złoty

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia [Zarządzenie 7/2019/DGL].

⁵ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [Informator NFZ]

2.6.3 Koszt podania leków

Koszty podania leków określone zostały na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie 56/2018/DGL], [Zarządzenie 7/2019/DGL] dla terapii w ramach programu lekowego oraz chemioterapii standardowej: [REDACTED]

[REDACTED]. Koszt podania dla schematu CET + FOLFIRI oszacowano również z wykorzystaniem procedury „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” – w ramach każdego podania w terapii tym schematem. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym PAN i CET podaje się w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, a leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” lub „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” [REDACTED]

[REDACTED]). Schematy podania leków przyjęte w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | | [REDACTED] | | |

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie 56/2018/DGL], [Zarządzenie 7/2019/DGL].

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Źródło: opracowanie własne.

2.7 Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.

| Parametr | | Wartość | Źródło |
|---|--------------------------|---------|---|
| Odsetek chorych z aktywującym genem KRAS lub NRAS wśród chorych na mCRC, powodującym nieskuteczność terapii anty-EGFR | | 34,89% | Baza COSMIC |
| Odsetek chorych na CC, u których pojawiają się przerzuty w momencie diagnozy | | 20,33% | Nowicki 2016, Słoweński Rejestr Onkologiczny 2015, Czeski Rejestr Onkologiczny 2016 |
| Odsetek chorych na mCRC leczonych chemioterapią w pierwszej linii leczenia, opartą na fluoropirymidynie | | 65,00% | Krzemienicki 2009 |
| Odsetek chorych z przerzutami do mózgu | | 1,89% | Yeager 2015, Hess 2006, Tran 2011 |
| Częstość wykonywania metastazektomii w mCRC | Przerzuty synchroniczne | 8,80% | Leporrier 2006 Manfredi 2006 |
| | Przerzuty metochroniczne | 26,55% | Leporrier 2006 Manfredi 2006 |
| Odsetek chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej | | 41,67% | Teixeira 2015 |
| Liczba dni w roku | | 365,25 | Założenie |
| Liczba dni w miesiącu | | 30,44 | Założenie |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|----------|---------|--------|
|----------|---------|--------|

mCRC – (ang. metastatic colorectal cancer) rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog; EGFR – (ang. epidermal growth factor receptor) receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; PFS – (ang. progression free survival) czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Źródło: opracowanie własne.

2.8 Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z Ustawą o refundacji w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych [Ustawa 2011], powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [Sprawozdanie NFZ 2017], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2017 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 96,44% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2019 jest wyższy niż na rok 2018 (przy porównywalnym budżecie na refundację) [Plan finansowy 2018], [Plan finansowy 2019]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, osobno w odniesieniu do cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ 2] – wariant z i bez RSS oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL) – wariant z RSS.

2.8.1 Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań z 2019 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego.

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Obecnie schemat panitumumab + FOLFIRI nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt schematu jest zatem zerowy.

2.8.2 Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną), osobno w odniesieniu do cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ 2] oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL). Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). Wyniki przedstawiono w Tab. 23 i Tab. 24.

Tab. 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS, osobno w odniesieniu do cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL).

| Wariant | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wydatki inkrementalne | |
|---|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy |
| Obwieszczenie MZ | | | | | | |
| Całkowite koszty różniące | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt leków (PAN + FOLFIRI, CET + FOLFIRI) | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt PAN + FOLFIRI | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt podania leków | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Wariant | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wydatki inkrementalne | |
|---|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy |
| Koszt leczenia objawowego | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |
| Maksymalny | | | | | | |
| Komunikat DGL | | | | | | |
| Całkowite koszty różniące | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |
| Maksymalny | | | | | | |
| Koszt leków (PAN + FOLFIRI, CET + FOLFIRI) | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |
| Maksymalny | | | | | | |
| Koszt PAN + FOLFIRI | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |
| Maksymalny | | | | | | |
| Koszt podania leków | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |
| Maksymalny | | | | | | |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | | | | | | |
| Minimalny | | | | | | |
| Prawdopodobny | | | | | | |

| Wariant | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wydatki inkrementalne | |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt leczenia objawowego | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – ang. *risk sharing scheme*; DGL – Departament Gospodarki Lekami; MZ – Minister Zdrowia; PAN – panitumumab; CET – cetuksymab; FOLFIRI – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl.

Źródło: opracowanie własne.

Tab. 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.

| | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wydatki inkrementalne | |
|---|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy |
| Całkowite koszty różniące | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt leków (PAN + FOLFIRI, CET + FOLFIRI) | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt PAN + FOLFIRI | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| | Scenariusz istniejący | | Scenariusz nowy | | Wydatki inkrementalne | |
|--|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy | rok I analizy | rok II analizy |
| Koszt podania leków | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt diagnostyki i monitorowania | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt leczenia objawowego | | | | | | |
| Minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

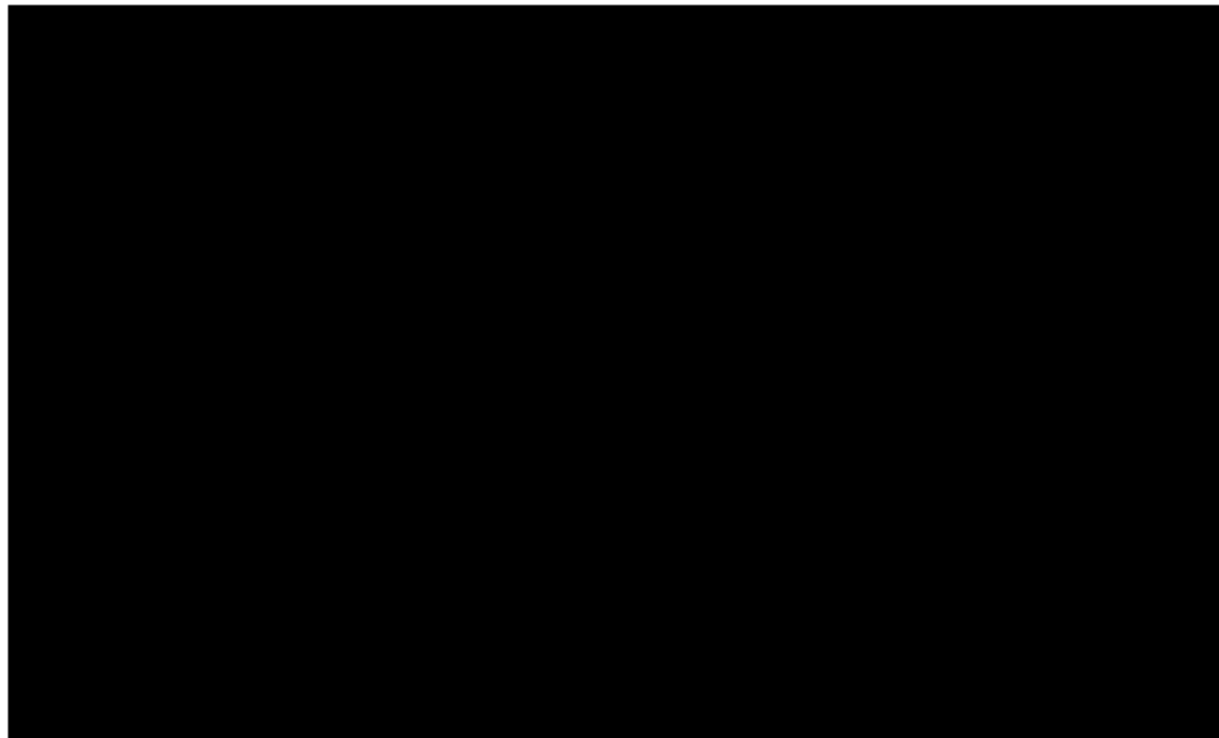
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – ang. *risk sharing scheme*; MZ – Minister Zdrowia; PAN – panitumumab; CET – cetuksymab; FOLFIRI – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl.

Źródło: opracowanie własne.



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na Rys. 3 i Rys. 4.

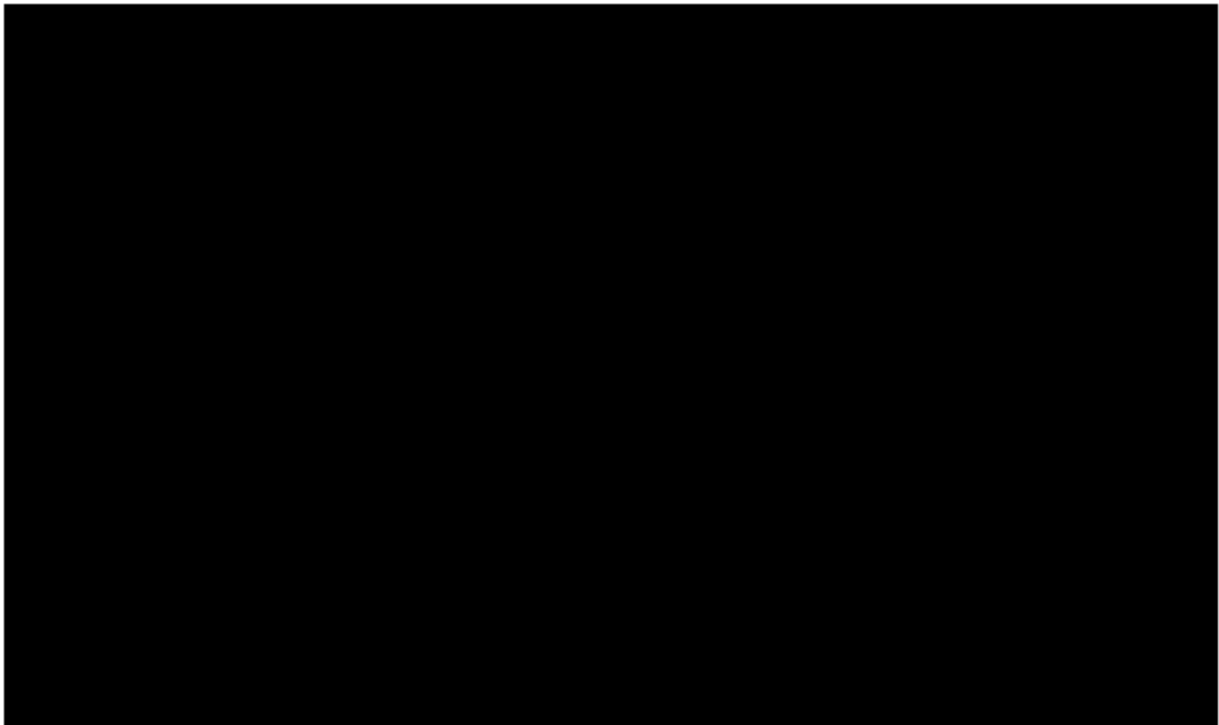
Rys. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN) w przypadku cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ.



Źródło: opracowanie własne.

Rys. 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

(PLN) w przypadku cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL).

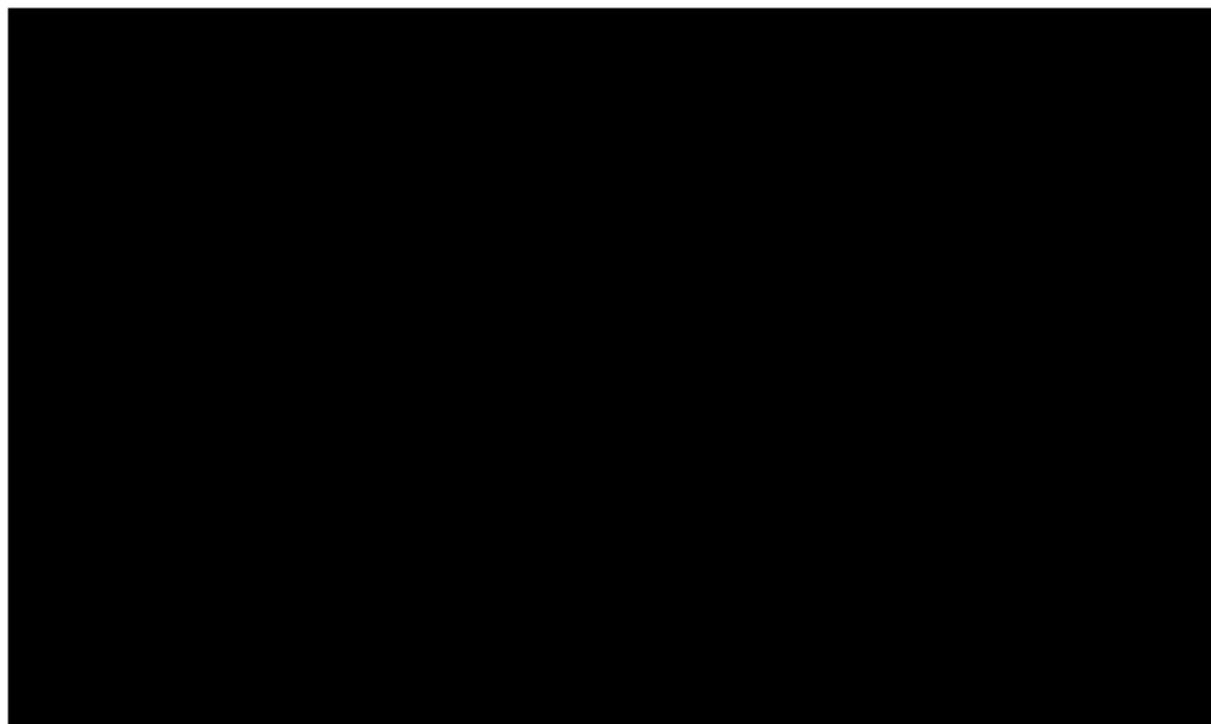


Źródło: opracowanie własne.



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na Rys. 5.

Rys. 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN).



Źródło: opracowanie własne.

3 Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.

| Parametr | | Zakres zmienności | | Źródło danych |
|--|--------------------------|-------------------|--------|-------------------------------|
| | | min | max | |
| Częstość wykonywania resekcji wątroby w mCRC | Przerzuty synchroniczne | 7,20% | 10,40% | Leporrier 2006, Manfredi 2006 |
| | Przerzuty metochroniczne | 19,80% | 33,30% | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

PAN – panitumumab; CET – cetuksymab; FOLFIRI – irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl; n/d – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie analizy wrażliwości należy wnioskować, że zmiana parametrów uwzględnionych w analizie nie wpływa na wnioskowanie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w

Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS, osobno w odniesieniu do cen

pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL).

| Parametry | | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | | Wynik inkrementalny (PLN) | |
|--|--------------------------|---|--|--------|--|---------------------------|----------------|
| | | | | | | I rok analizy | II rok analizy |
| Obwieszczenie MZ | | | | | | | |
| Wartość z analizy podstawowej | | n/d | n/d | n/d | | | |
| Częstość wykonywani a resekcji wątroby w mCRC | Przerzuty synchroniczne | 8,8% | Minimum | 7,20% | | | |
| | | 8,8% | Maximum | 10,40% | | | |
| | Przerzuty metachroniczne | 26,55% | Minimum | 19,80% | | | |
| | | 26,55% | Maximum | 33,30% | | | |
| Odsetek chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej | | 41,7% | Minimum | 52,00% | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| Parametry | | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Wynik inkrementalny (PLN) | |
|--|--------------------------|---|--|------------|---------------------------|----------------|
| | | | | | I rok analizy | II rok analizy |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Komunikat DGL | | | | | | |
| Wartość z analizy podstawowej | | n/d | n/d | n/d | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Częstość wykonywania resekcji wątroby w mCRC | Przerzuty synchroniczne | 8,8% | Minimum | 7,20% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | 8,8% | Maximum | 10,40% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | Przerzuty metachroniczne | 26,55% | Minimum | 19,80% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | 26,55% | Maximum | 33,30% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Odsetek chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej | | 41,7% | Minimum | 52,00% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Parametry | | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Wynik inkrementalny (PLN) | |
|------------|------------|---|--|------------|---------------------------|----------------|
| | | | | | I rok analizy | II rok analizy |
| [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] |

Źródło: opracowanie własne.

Tab. 27. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.

| Parametry | | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Wynik inkrementalny (PLN) | |
|--|--------------------------|---|--|------------|---------------------------|----------------|
| | | | | | I rok analizy | II rok analizy |
| Wartość z analizy podstawowej | | n/d | n/d | n/d | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Częstość wykonywania resekcji wątroby w mCRC | Przerzuty synchroniczne | 8,8% | Minimum | 7,20% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | 8,8% | Maximum | 10,40% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | Przerzuty metachroniczne | 26,55% | Minimum | 19,80% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | 26,55% | Maximum | 33,30% | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Odsetek chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej | | 41,7% | Minimum | 52,00% | [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] |

| Parametry | | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna) | | Wynik inkrementalny (PLN) | |
|------------|------------|---|--|------------|---------------------------|----------------|
| | | | | | I rok analizy | II rok analizy |
| [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]

Źródło: opracowanie własne.

4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Vectibix® (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego w ramach wnioskowanego Programu lekowego nie spowoduje konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Lek Vectibix® jest obecnie finansowany i stosowany w pierwszej linii leczenia w schemacie z FOLFOX-4 oraz w monoterapii w trzeciej linii leczenia w ramach Programu lekowego. Z kolei schemat FOLFIRI jest stosowany razem z cetuksymabem w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego.

W związku z tym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leków. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Vectibix® w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w ramach programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Tab. 28 przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tab. 28. Aspekty społeczne i etyczne.

| Warunek | Wartość |
|--|--|
| Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej; | Żadne |
| Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach; | Tak |
| Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna; | Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych |
| Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych; | Nie |
| Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia. | Nie |
| Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym: | |
| wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej; | Nie |
| grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych; | Nie |
| powodować lub zmieniać stygmatyzację; | Nie |
| wywotywać lęk; | Nie |
| powodować dylematy moralne; | Nie |
| stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne. | Nie |
| Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii: | |
| nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, | Nie |
| czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach; | Nie |
| oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka. | Nie |
| Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak: | |

| Warunek | Wartość |
|---|---------|
| konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; | Nie |
| potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania; | Nie |
| potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania. | Nie |

Źródło: opracowanie własne.

6 Założenia i ograniczenia

Długość leczenia obu rozpatrywanych terapii określono na podstawie publikacji Karthaus 2016, w której oceniono przeżycie wolne od progresji (PFS) dla terapii PAN+ FOLFIRI. Jako, że leczenie przy wykorzystaniu panitumumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego kończy się w momencie progresji choroby parametr ten, [REDACTED]

[REDACTED]. Bazując na wnioskach zawartych w Analizie klinicznej [ADP Vectibix 2019] dotyczących podobnej skuteczności omawianych interwencji medycznych w I linii leczenia raka jelita grubego, z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, [REDACTED]

Na podstawie zamieszczonych w publikacji Hackl 2011 [Hackl 2011] szacunków na temat prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu w funkcji czasu po diagnozie nowotworu określono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populację wskazaną we wniosku refundacyjnym oraz ocenianą w niniejszej analizie stanowią dorośli chorzy na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, kwalifikujący się do pierwszej linii leczenia z zastosowaniem chemioterapii. Wartości zamieszczone w Tab. 6 określają grupę chorych, którzy przed wystąpieniem przerzutu nie otrzymywali żadnego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii. Chorzy, u których stwierdza się przerzuty synchroniczne nie stosują żadnego wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, natomiast chorzy z przerzutami metachronicznymi mogą w okresie od momentu diagnozy do momentu wystąpienia przerzutów zostać poddani leczeniu z wykorzystaniem chemioterapii. Stąd, aby oszacować populację docelową tj. kwalifikującą się do I linii leczenia w ramach programu lekowego należy liczbę chorych zamieszczoną w Tab. 5 pomniejszyć o tę grupę chorych z przerzutami metachronicznymi, którzy takie leczenie otrzymywali. Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka chorych z przerzutami metachronicznymi, którzy otrzymywali leczenie z wykorzystaniem chemioterapii w okresie od momentu diagnozy do momentu wystąpienia przerzutów założono w wariacie minimalnym, że u pacjentów, u których przerzuty pojawiły się w okresie dłuższym niż trzy miesiące po diagnozie wdrożono uprzednio leczenie z wykorzystaniem chemioterapii stąd nie kwalifikują się do leczenia I linii mCRC (nie kwalifikują się do otrzymania panitumumabu

w ramach projektowanego programu lekowego). W wariantcie maksymalnym założono, że ci chorzy nie stosowali uprzednio żadnego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii stąd wszyscy mogą zakwalifikować się do leczenia I linii mCRC. W wariantcie prawdopodobnym przyjęto średnią z wariantów skrajnych.

Obecnie w pierwszej linii leczenia mCRC stosowane mogą być różne schematy chemioterapii, jednakże w populacji docelowej niniejszego raportu (u chorych z genami RAS typu dzikiego) w ramach rozpatrywanego programu lekowego (zał. B4 do Obwieszczenia: LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C 18 - C 20) finansowane są obecnie jedynie dwa schematy leczenia: CET+FOLFIRI lub PAN+FOLFOX-4. [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia drugiej linii w ramach przedmiotowego PL z zastosowaniem afliberceptu może zostać włączony pacjent, który niestosował wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu – a więc chemioterapii w schemacie FOLFIRI. Oznacza to, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii (PAN+FOLFIRI) w drugiej linii leczenia możliwe jedynie będzie zastosowanie schematu BEV+FOLFOX-4. Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, iż komparatorem w niniejszej analizie będzie CET+FOLFIRI. [REDACTED]

Koszty podania leków określone zostały na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie 56/2018/DGL], [Zarządzenie 7/2019/DGL] dla terapii w ramach programu lekowego oraz chemioterapii standardowej. [REDACTED]

[REDACTED] Koszt podania dla schematu CET+FOLFIRI oszacowano również z wykorzystaniem procedury „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, w ramach każdego podania w terapii tym schematem. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym PAN i CET podaje się w ramach świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, a leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI w ramach świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych” lub „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią” (za podanie leków przeciwnowotworowych).

[REDACTED]
[REDACTED]

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o objęciu refundacją leku Vectibix® (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego, u których obecnie stosowany jest CET+FOLFIRI, do Wykazu leków refundowanych w ramach kategorii dostępności „lek dostępny w ramach programu lekowego”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8 Załączniki

8.1 Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Tab. 29. Program lekowy – LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C-18 – C-20).

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; | <p>Cetuksymab stosowany wg schematu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych. 2. 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych. <p>O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.</p> <p>Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią</p> | <p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie BRAF V600E; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • mocznika, • kreatyniny, • bilirubiny – w surowicy; 5) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • dehydrogenazy mleczanowej (LDH) • magnezu |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|---|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>7) stan sprawności w stopniach 0–1 według klasyfikacji Zubroda–WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem;</p> <p>10) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,</p> <p>11) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,</p> <p>12) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;</p> <p>13) wskaźniki czynności wątroby i nerek;</p> <p>14) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2–krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <p>15) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5–krotnie górnej granicy normy,</p> <p>16) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5–krotnie górnej granicy normy;</p> <p>17) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>18) wykluczenie ciąży;</p> <p>19) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych - wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> | <p>według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) irynotekan 180 mg/m^2 dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut - dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m^2 lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m^2 dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m^2 we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2. <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przzerwano stosowanie cetuksymabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI - stosowana w odstępach 14–dniowych.</p> <p>Panitumumab – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią</p> | <p>– w surowicy;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) próba ciążowa - u kobiet w okresie prokreacyjnym; 7) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 8) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 9) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 10) EKG; 11) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI; 3) morfologia krwi z rozmazem; |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>20) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu - niżej wymienione - nieobecne;</p> <p>21) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,</p> <p>22) nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.</p> <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO. | <p>według schematu FOLFOX–4 lub FOLFIRI (pierwsza linia leczenia)</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX–4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200mg/m² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny - dzień 1. i 2., 3) fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m² powierzchni ciała w ciągu 48 godzin). <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) irynotekan 180 mg/m² dożylnie we wlewie trwającym 30–90 minut - dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² we | <ol style="list-style-type: none"> 4) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • mocznika, • kreatyniny, • bilirubiny - w surowicy; 5) oznaczenie aktywności: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • dehydrogenazy mleczanowej (LDH) - w surowicy; 6) oznaczenie czasu kaolinowo–kefalinowego (APTT); 7) oznaczenie INR; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążowa - u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 12) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 13) EKG; 14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|---|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 6) potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 8) stan sprawności w stopniach 0–1 według klasyfikacji Zubroda–WHO; 9) wiek powyżej 18. roku życia; 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem; | <p>wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2.</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX–4 - stosowana w odstępach 14–dniowych.</p> <p>Panitumumab - stosowany w odstępach 14–dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>.</p> <p>Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX–4) lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schematy FOLFIRI) we wlewie trwającym 30–90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI (j.w.) – pierwsza linia leczenia; | <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • mocznika, • kreatyniny, • bilirubiny - w surowicy; 4) oznaczenie aktywności: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • dehydrogenazy mleczanowej (LDH) - w surowicy; 5) oznaczenie czasu kaolinowo–kefalinowego (APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) badanie ogólne moczu; 8) próba ciążowa - u kobiet w okresie prokreacyjnym; 9) badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x105/mm3, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3, • stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; <p>11) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny w granicach normy; <p>12) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>13) wykluczenie ciąży;</p> <p>14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych - wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>15) przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu - niżej wymienione - nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia | <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX-4 – druga linia leczenia. Chemioterapia według schematu FOLFOX-4: <ol style="list-style-type: none"> 1) oksaliplatyna 85 mg/m2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m2 powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2godziny - dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m2 powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/ m2 powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22godziny - dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m2 powierzchni ciała w ciągu 48 godzin). <p>Bewacyzumab - stosowany w odstępach 14-dniowych (lek nie może być stosowany w monoterapii).</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można</p> | <ol style="list-style-type: none"> 10) badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 11) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej; 12) EKG; 13) pomiar ciśnienia tętniczego; 14) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • kreatyniny, • bilirubiny - w surowicy; 3) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • fosfatazy alkalicznej, • magnezu - w surowicy; 4) ocena powikłań skórnych; 5) inne badanie w razie wskazań klinicznych. |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, • niestabilne nadciśnienie tętnicze, • niestabilna choroba niedokrwienna serca, • naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, • wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, • stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, • stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej), • niegojące się rany, • zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, • białkomoc(z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE), • alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia</p> | <p>zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>Aflibercept – 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) irynotekan 180 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 90 minut - dzień 1; 2) kwas folinowy 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1; 3) fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 2 400 mg/m² powierzchni ciała w ciągłej infuzji dożylniej trwającej przez 46 godzin. <p>Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.</p> | <p>Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Jeżeli panitumumab lub cetuksymab stosowane są w monoterapii (trzecia linia leczenia), to ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed każdym podaniem leku, a pozostałe badania nie rzadziej niż co miesiąc.</p> <p>Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • kreatyniny, • bilirubiny - w surowicy; 3) oznaczenie aktywności: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • fosfatazy alkalicznej - w surowicy; 4) badanie ogólne moczu; |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>kryteriów - chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO. <p>III Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikowania <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); | | <ol style="list-style-type: none"> 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> • kreatyniny, • bilirubiny - w surowicy; 3) oznaczenie aktywności: <ul style="list-style-type: none"> • transaminaz (AspAT, AlAT), • fosfatazy alkalicznej - w surowicy; 4) badanie ogólne moczu; 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Morfologię krwi z rozmazem wykonuje się w odstępach 2–tygodniowych lub przed</p> |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| 3) brak możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów w wątrobie 4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; 5) potwierdzenie prawidłowego stanu genu RAS (wykluczenie mutacji genów KRAS i NRAS w eskonach 2, 3 i 4 oraz potwierdzenie obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych); oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E; 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7) stan sprawności w stopniach 0–1 według klasyfikacji Zubroda–WHO; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5 / \text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500 / \text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2–krotnie górnej | | <p>rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia jeżeli podanie leku było opóźnione . Pozostałe badania wykonuje się w odstępach 4–tygodniowych (co drugi cykl leczenia) lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem , bewacyzumabem , cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie rzadziej niż w odstępach 12–tygodniowych z możliwością 2–tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia; 2) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby; 3) zawsze w przypadku wskazań klinicznych. |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; <p>11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI;</p> <p>12) wykluczenie ciąży;</p> <p>13) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych - wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>14) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu - niżej wymienione - nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, • alergia na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów - chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> | | <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VI pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. 4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VI pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|---|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO. <p>IV. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; | | <p>informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p> |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>4) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;</p> <p>5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja BRAF V600E;</p> <p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) stan sprawności w stopniach 0–1 według klasyfikacji Zubroda–WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5 / \text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500 / \text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2–krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5–krotnie górnej granicy normy, | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5–krotnie górnej granicy normy; 11) możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX; 12) niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną; 13) wykluczenie ciąży; 14) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych - wykluczenie na podstawie badania obrazowego); 15) przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu - niżej wymienione - nieobecne: <ul style="list-style-type: none"> • włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, • nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów - chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>1) objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie leczenia;</p> <p>3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;</p> <p>4) włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc;</p> <p>5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO.</p> <p>V. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab - wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.</p> <p>1. Chemioterapia według schematu FOLFOX–4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).</p> <p>Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0–2 według klasyfikacji Zubroda–WHO oraz typowe dla chemioterapii i umieszczone w punkcie 1. w przypadku stosowania</p> | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>bewacyzumabu w pierwszej linii z wyjątkiem punktów 4), 5), 6), 8) i 12).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; 4) utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE; 5) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO. <p>VI. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej aflibercept</p> <p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony raka jelita grubego; 2) potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>odległych na podstawie wyników badań obrazowych;</p> <p>3) brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;</p> <p>4) udokumentowana nie skuteczność zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;</p> <p>5) niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;</p> <p>6) potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) stan sprawności ogólnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 według klasyfikacji Zubroda–WHO i dowolna liczba przerzutów w narządach odległych lub • 1 według klasyfikacji Zubroda–WHO i jedna lokalizacją przerzutu w narządach odległych; <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa 1,5 x 10⁵/mm³, • bezwzględna liczba neutrofilii większa lub równa 1500/mm³, | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <ul style="list-style-type: none"> • stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; 10) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2–krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5–krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny w granicach normy; 11) wykluczenie ciąży; 12) nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego); 13) nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ; 14) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są: <ul style="list-style-type: none"> • nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym), • czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <ul style="list-style-type: none"> • nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze, • zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA, • tętniczy incydent zatorowo–zakrzepowy, • żyłne zdarzenie zakrzepowo–zatorowe zagrażające życiu– stopień IV (w tym zatorowość płucna), • choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, • wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, • stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, • niegojące się rany, • zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, • białkomocz $\geq 2\text{g}/24$ godziny oznaczony w dobowej zbiórce moczu – jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe, • nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu</p> | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>Świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na aflibercept lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFIRI; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności według klasyfikacji Zubroda–WHO do stopnia 2 lub wyższych. <p>VII. Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab lub cetuksymab w monoterapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikowania <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 2) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 3) niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4) brak wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego; | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>5) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E;</p> <p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) stan sprawności w stopniach 0–2 według klasyfikacji Zubroda–WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>9) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi większa lub równa $0,75 \times 10^5 / \text{mm}^3$, • bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1000 / \text{mm}^3$, • stężenie hemoglobiny większe lub równe $8,0 \text{ g/dl}$; <p>10) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3–krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), • aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5–krotnie górnej granicy normy, • stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2–krotnie górnej granicy normy; <p>11) wykluczenie ciąży;</p> | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>12) przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych - wykluczenie na podstawie badania obrazowego);</p> <p>13) przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub panitumumabu - niżej wymienione - nieobecne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, • nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów - brak standardowego leczenia).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; | | |

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|--|--------------------------------------|--|
| ŚWIADCZENIOBIORCY | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU |
| <p>4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda–WHO.</p> <p>VIII. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>1) Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>3) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p> | | |

8.2 Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego w Polsce

Tab. 30. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w Polsce (rozpoznanie C18-C20 wg klasyfikacji ICD-10).

| Rok | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy okrężnicy (C18) | | | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy zgięcia esicoo-dbytniczego (C19) | | | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy odbytnicy (C20) | | | Łącznie choroby z CC (C18 - C20) |
|-----------------|--|---------|---------|---|---------|---------|--|---------|---------|----------------------------------|
| | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | |
| Dane KRS | | | | | | | | | | |
| 1999 | 3 238 | 3 276 | 6 514 | 200 | 200 | 400 | 2 165 | 1 719 | 3 884 | 10 798 |
| 2000 | 3 093 | 3 133 | 6 226 | 252 | 256 | 508 | 2 474 | 1 921 | 4 395 | 11 129 |
| 2001 | 3 423 | 3 360 | 6 783 | 266 | 223 | 489 | 2 597 | 1 881 | 4 478 | 11 750 |
| 2002 | 3 427 | 3 346 | 6 773 | 248 | 230 | 478 | 2 685 | 2 032 | 4 717 | 11 968 |
| 2003 | 3 840 | 3 620 | 7 460 | 344 | 262 | 606 | 2 790 | 2 061 | 4 851 | 12 917 |
| 2004 | 3 866 | 3 677 | 7 543 | 339 | 284 | 623 | 2 715 | 1 995 | 4 710 | 12 876 |
| 2005 | 4 072 | 3 821 | 7 893 | 370 | 302 | 672 | 3 043 | 2 092 | 5 135 | 13 700 |
| 2006 | 4 090 | 3 758 | 7 848 | 396 | 299 | 695 | 3 075 | 2 006 | 5 081 | 13 624 |
| 2007 | 4 278 | 3 891 | 8 169 | 465 | 363 | 828 | 3 149 | 2 098 | 5 247 | 14 244 |
| 2008 | 4 298 | 3 961 | 8 259 | 465 | 380 | 845 | 3 188 | 2 150 | 5 338 | 14 442 |
| 2009 | 4 612 | 4 205 | 8 817 | 466 | 399 | 865 | 3 173 | 2 148 | 5 321 | 15 003 |
| 2010 | 4 819 | 4 301 | 9 120 | 565 | 387 | 952 | 3 229 | 2 267 | 5 496 | 15 568 |
| 2011 | 4 811 | 4 381 | 9 192 | 549 | 477 | 1 026 | 3 461 | 2 247 | 5 708 | 15 926 |
| 2012 | 5 188 | 4 567 | 9 755 | 687 | 555 | 1 242 | 3 463 | 2 259 | 5 722 | 16 719 |
| 2013 | 5 181 | 4 820 | 10 001 | 735 | 546 | 1 281 | 3 545 | 2 353 | 5 898 | 17 180 |
| 2014 | 5 401 | 4 938 | 10 339 | 838 | 618 | 1 456 | 3 622 | 2 325 | 5 947 | 17 742 |
| 2015 | 5 742 | 5 073 | 10 815 | 856 | 640 | 1 496 | 3 571 | 2 245 | 5 816 | 18 127 |
| 2016 | 5 944 | 5 119 | 11 063 | 808 | 617 | 1 425 | 3 584 | 2 239 | 5 823 | 18 311 |

| Rok | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy okrężnicy (C18) | | | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy zgięcia esicoo-dbytniczego (C19) | | | Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy o dbytnicy (C20) | | | Łącznie chorzy z CC (C18 - C20) |
|---------------------|--|---------|---------|---|---------|---------|---|---------|---------|---------------------------------|
| | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | Meżczyźni | Kobiety | Łącznie | |
| Wartości szacunkowe | | | | | | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

KRS – Krajowy Rejestr Nowotworów

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN.

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rys. 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet..... | 11 |
| Rys. 2. Etapy obliczania liczby chorych leczonych technologią wnioskowaną. | 22 |
| Rys. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN) w przypadku cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ. | 48 |
| Rys. 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN) w przypadku cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL). | 48 |
| Rys. 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN). | 50 |

Spis tabel



| | |
|---|----|
| Tab. 1. Szacowana (prognozowana) liczba dorosłych chorych na raka jelita grubego w latach 2017-2022. | 13 |
| Tab. 2. Odsetki pacjentów z przerzutami odległymi w momencie diagnozy. | 14 |
| Tab. 3. [REDACTED] | 15 |
| Tab. 4. Liczba chorych z przerzutami metachronicznymi oraz metachronicznymi i synchronicznymi razem w kolejnych latach analizy. | 15 |
| Tab. 5. Liczba chorych na raka jelita grubego z przerzutami, bez mutacji w genach RAS i BRAF. | 17 |
| Tab. 6. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana. | 17 |
| Tab. 7. Populacja docelowa, wskazana we wniosku. | 18 |
| Tab. 8. Częstość wykonywania resekcji wątroby w przerzutowym raku jelita grubego. | 19 |
| Tab. 9. Liczba chorych na mCRC, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby..... | 20 |
| Tab. 10. Liczba chorych z mCRC, bez mutacji w genie RAS, zakwalifikowana do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, bez przerzutów do mózgu oraz z brakiem możliwości wykonania pierwotnej resekcji wątroby, z oceną sprawności ogólnej 0 lub 1 w skali ECOG. | 20 |
| Tab. 11. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym. | 22 |
| Tab. 12. Podsumowanie szacunków wielkości populacji..... | 23 |
| Tab. 13. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne. | 24 |
| [REDACTED] | 25 |
| [REDACTED] | 26 |
| Tab. 16. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN). | 29 |
| Tab. 17. [REDACTED] | 33 |
| Tab. 18. Diagnostyka w programie lekowym Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego..... | 34 |
| [REDACTED] | 36 |
| Tab. 20. Koszt podania leków. | 40 |
| Tab. 21. [REDACTED] | 40 |
| Tab. 22. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet. | 41 |
| Tab. 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS, osobno w odniesieniu do cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL)..... | 44 |
| Tab. 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS. | 46 |

| | |
|--|----|
| Tab. 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych..... | 51 |
| Tab. 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS, osobno w odniesieniu do cen pozyskanych z aktualnego obwieszczenia MZ oraz cen sprzedażowych NFZ za okres od kwietnia 2018 roku do marca 2019 roku (komunikat DGL)..... | 51 |
| Tab. 27. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS. | 54 |
| Tab. 28. Aspekty społeczne i etyczne..... | 57 |
| Tab. 29. Program lekowy – LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C-18 – C-20). | 64 |
| Tab. 30. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w Polsce (rozpoznanie C18-C20 wg klasyfikacji ICD-10)..... | 85 |

Bibliografia

- [REDACTED]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0, 2016
- ChPL Erbitux Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
- ChPL Vectibix Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
- ČIS 2018 Cancer in Slovenia 2015. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana, Epidemiology and Cancer Registry, Cancer Registry of Republic of Slovenia, 2018.
- [REDACTED]
- COSMIC Strona internetowa: <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- Hackl 2011 Hackl C, Gerken M, Loss M, i in. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(11):1475-1481
- Hess 2006 Hess K, Varadhachary G, Taylor S, i in. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-33.
- [REDACTED]
- Informator NFZ <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- Karthaus 2016 Karthaus M., Hofheinz R., Mineur L. i in., Impact of tumour RAS/BRAF status on efficacy of first-line panitumumab + FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC), *Annals of Oncology* (2016) 25 (suppl_4): iv167-iv209. 10.1093/annonc/mdu333
- Krzemieniecki 2009 Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, i in. Propozycja określenia subpopulacji chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(1):16-19
- Leporrier 2006 Leporrier J., Maurel J., Chiche L. i in., A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer, *Vol. 93 (4) 465-474*, April 2006
- Lewandowska 2015 Lewandowska A, i in. Wpływ niedożywienia na jakość życia pacjentów z rakiem jelita grubego. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2015, volume 65, number 3, 206-231.
- Łacko 2011 Łacko A, i in. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom 7, nr 4, 224-229.
- Manfredi 2006 Manfredi S., Le page C., Hatem C. i in., Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer, *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):254-9

| | |
|------------------------|---|
| Mitry 2010 | Mitry E, Guiu B, Coscunea S, i in. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. <i>Gut</i> . 2010; 59(10):1383-1388. |
| Nowicki 2016 | Nowicki A., Kula Z., Lemanowicz M., Analysis of 7965 screening colonoscopies and treatment results of detected colorectal cancers – experiences of one center. <i>OncoReview</i> , 2016. |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. |
| Obwieszczenie MZ 2 | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. |
| Oncologypro | https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Factsheets-on-Biomarkers/BRAF-in-Colorectal-Cancer#eztoc1611252_0_0_2 |
| Plan finansowy 2018 | Ostateczny plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2018 r. |
| Plan finansowy 2019 | Plan finansowy NFZ na 2019 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 36/2019/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 marca 2019 r. w sprawie uruchomienia rezerwy ogólnej uwzględnionej w planie finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia na 2019 rok |
| Potemski 2014 | Potemski P., Polkowski W., Bujko K. i in., Nowotwory układu pokarmowego, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf (Aktualizacja na dzień 02.12.2015) |
| Price 2014 | Price T, i in. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: 569-79. |
| Rozporządzenie MZ 2012 | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf |
| Rozporządzenie MZ 2018 | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych |
| Sprawozdanie NFZ 2017 | Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2017 rok |
| SVOD 2016 | Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic http://www.svod.cz/ |
| Szkułtecka 2013 | Szkułtecka-Dębek M, i in. Koszty leczenia potencjalnych działań niepożądanych leków na podstawie wybranych programów lekowych w Polsce. Analiza zagadnienia w dziedzinie alergologii. <i>Alergologia Współczesna</i> , Katowice 2013, nr 31. ISSN 1507-5989. |
| Teixeira 2015 | Teixeira M.C., Marques D.F., Ferrari A.C. i in., The Effects of Palliative Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients With an ECOG Performance Status of 3 and 4, <i>Clinical Colorectal Cancer</i> , Vol. 14, No. 1, 52-7 2015 |

| | |
|---|---|
| Tran 2011 | Tran B, Kopetz S, Tie J, i in. Impact of BRAF Mutation and Microsatellite Instability on the Pattern of Metastatic Spread and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer. Cancer. 2011 October 15; 117(20): 4623-4632. |
| Ustawa 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, z poz. zm.) |
|  |  |
| Yeager 2015 | Yeager R., Cowell E., Chou J., Gewirtz A., Borsu L., Vakiani E., Solit D., Rosen N., Capanu M., Ladanyi M., Kemeny N., RAS Mutations Affect Pattern of Metastatic Spread and Increase Propensity for Brain Metastasis in Colorectal Cancer, Cancer. 2015 April 15; 121(8): 1195-1203. |
| Zarządzenie 56/2018/DGL | Zarządzenie nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. |
| Zarządzenie 7/2019/DGL | Zarządzenie nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r. |