





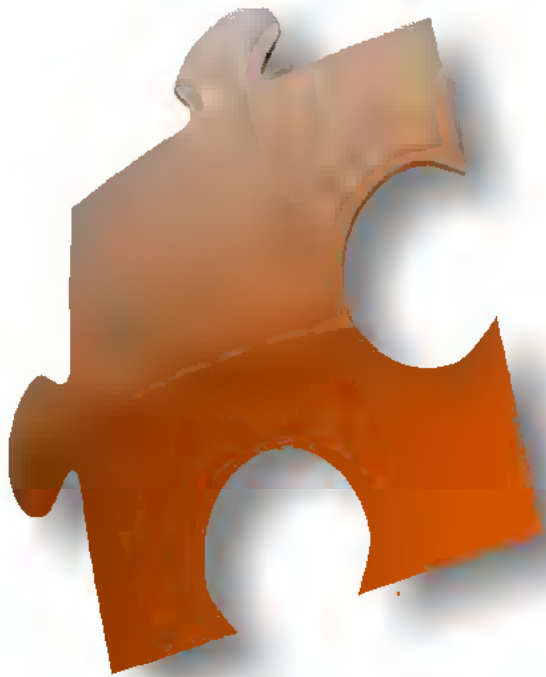
**Instytut  
Arcana**



**Bewacyzumab (Avastin®)  
w skojarzeniu z chemioterapią  
schematem FOLFIRI w leczeniu  
pierwszej linii raka jelita grubego  
(raka okrężnicy lub odbytnicy)  
z przerzutami - analiza ekonomiczna**



Kraków 2014



Instytut Arcana Sp. z o. o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....</b>	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>7</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>4. ANALIZA EKONOMICZNA BEWACYZUMABU W I LINII LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO Z PRZERZUTAMI.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
4.1.1. Cel analizy .....	12
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	12
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	14
4.1.4. Perspektywa .....	15
4.1.5. Horyzont czasowy.....	15
4.1.6. Dyskontowanie .....	15
4.1.7. Technika analityczna .....	15
4.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
<b>4.2. Model decyzyjny .....</b>	<b>17</b>
4.2.1. Opis modelu.....	17
4.2.2. Założenia modelu.....	19
4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	21
4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów .....	22
4.2.4.1. Koszty bewacyzumabu .....	25
4.2.4.2. Koszty schematu FOLFIRI .....	26
4.2.4.3. Koszty schematów B+FOLFIRI .....	28
4.2.4.4. Koszt związany z podaniem chemioterapii .....	29
4.2.4.5. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia .....	29
4.2.4.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	31
4.2.4.7. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).....	34
4.2.4.8. Koszty po progresji choroby.....	37
4.2.4.9. Koszty opieki paliatywnej .....	43
4.2.5. Parametry modelu .....	44
4.2.5.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	44
4.2.5.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń .....	44
4.2.5.3. Współczynnik <i>compliance</i> .....	47
4.2.5.4. Użyteczności .....	47
4.2.5.5. Zestawienie parametrów modelu .....	48
<b>4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....</b>	<b>50</b>
<b>4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....</b>	<b>52</b>
4.4.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS .....	53
4.4.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS .....	54

4.4.3. Analiza wrażliwości .....	55
4.4.3.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	55
4.4.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS .....	57
4.4.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS .....	63
4.4.4. Analiza scenariuszy skrajnych .....	68
4.4.4.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych .....	68
4.4.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS .....	69
4.4.4.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS .....	71
4.5. Przegląd analiz ekonomicznych .....	73
4.6. Ograniczenia analizy .....	74
4.7. Dyskusja i wnioski .....	75
5. ZAŁĄCZNIK .....	79
5.1. Wyniki badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej [66] .....	79
5.2. Powierzchnia ciała .....	80
5.3. Średnia liczba cykli uwzględnionych chemioterapii .....	80
5.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie .....	81
5.5. Strategia wyszukiwania użyteczności .....	90
5.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności .....	94
5.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	95
5.6.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	98
5.6.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych .....	99
5.7. Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników koszt/efekt (CUR) .....	104
6. SPIS TABEL .....	109
7. SPIS WYKRESÓW .....	112
8. SPIS RYSUNKÓW .....	113
9. PIŚMIENNICTWO .....	114

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Analiza koszty-użyteczność
[REDAKTOWANE]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Analiza koszty-użyteczność
[REDAKTOWANE]	analityk	▪ Analiza koszty-użyteczność
[REDAKTOWANE]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	▪ Aktualizacja analizy kosztów (2014 rok)
[REDAKTOWANE]	konsultant	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	ekspert	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	ekspert medyczny	▪ Konsultacje merytoryczne

Raport powstał przy współpracy z następującymi ośrodkami leczniczymi, w których zostało przeprowadzone badanie ankietowe [66]:

Imię i nazwisko ankietera	Ośrodek badawczy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 8 listopad 2013 r.

Data aktualizacji analizy: 1 wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Plk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. 12 263 60 38  
email: kontakt@inar.pl

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

5-FU	5-fluorouracyl
AE	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	bewacyzumab
B+FL	bewacyzumab podawany w skojarzeniu ze schematem FL
B+FOLFIRI	bewacyzumab podawany w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI
B+FOLFOX-4	bewacyzumab podawany w skojarzeniu ze schematem FOLFOX
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
CACS	zespół jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (ang. <i>Cachexia-Anorexia Cancer Related Syndrome</i> )
CEA	analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DDD	definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
dIC	podwójne porównanie pośrednie (ang. <i>double indirect comparison</i> )
FL	5-fluorouracyl+leukoworyna
FOLFIRI	5-fluorouracyl+leukoworyna+irynotekan
FOLFOX	5-fluorouracyl+leukoworyna+oksalipłatyna
FU	fluorouracyl
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IFL	irynotekan+fluorouracyl+leukoworyna
LV (FA)	leukoworyna (kwas folinowy, folinian wapnia, folinian wapniowy)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
LYGPF	zyskane lata życia wolne od progresji (ang. <i>Life Years Gained Progression Free</i> )
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MC	mitomycyna C
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> )
MTC	metaanaliza sieciowa ( <i>mixed treatment comparison</i> )

MZ	Minister Zdrowia
O	oksaliplatyna
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression Free Survival</i> )
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
XELOX	kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	kapecytabina + irynotekan



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu (preparatu Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml)

w skojarzeniu z schematem FOLFIRI (fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan) w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

#### Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FOLFIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, w porównaniu ze schematem FOLFIRI wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA).

Analiza CUA opiera się na skonstruowanym w programie *TreeAge Pro* modelu decyzyjnym Markowa, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora.

W analizie CUA porównywano bewacyzumab, podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (B+FOLFIRI) ze schematem FOLFIRI w horyzoncie dożywnym.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty schematów chemioterapii (B+FOLFIRI, FOLFIRI), koszty podania chemioterapii, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty BSC, koszty po progresji choroby, koszty opieki paliatywnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na dzień 1 września 2014 r. dla cen interwencji i komparatora oraz 18 sierpnia 2014 r. dla pozostałych kosztów jednostkowych).

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu B+FOLFIRI.

Dane o skuteczności porównywanych interwencji zaczerpnięto z poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy efektywności klinicznej. Zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu badań klinicznych dla bewacyzumabu randomizowane próby kliniczne pozwoliły na zbudowanie sieci powiązań a tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego pozwalającego na porównanie efektów leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI. Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: *BICC-C1* oraz *BICC-C2* (Fuchs 2007, Fuchs 2008 [19, 20]) jak również prac *ARTIST* (Guan 2011 [25]) oraz *AVF2107* (Hurwitz 2004 [32]).

Populację docelową, zgodnie z projektem programu lekowego dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z FOLFIRI stanowili dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, która miała charakter wielokierunkowej analizy wrażliwości (zmiana kilku parametrów analizy równocześnie).

Jako próg opłacalności zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 111 381 PLN/QALY.

## Wyniki analizy

Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Zaproponowany przez wnioskodawcę - Roche Polska Sp. z o.o. instrument dzielenia ryzyka polega na [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki dotyczą obydwu rozpatrywanych opakowań preparatu Avastin® (opakowania w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml).

### Efekty zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami w przypadku zastosowania B+FOLFIRI oraz FOLFIRI uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,51 i 1,09 QALY (różnica B+FOLFIRI versus FOLFIRI wynosi 0,42 QALY).

### Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji

## Wnioski końcowe

Przyjmując próg opłacalności aktualnie obowiązujący w Polsce wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynikająca z zastosowania bewacyzumabu wraz ze schematem FOLFIRI w ramach programu lekowego w porównaniu do schematu FOLFIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej. Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (jest technologia efektywna kosztowo).

chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

### Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Zaawansowany rak jelita grubego stanowi istotny ciężar w systemach opieki zdrowotnej na całym świecie. Obecnie przerzutowego raka jelita grubego postrzega się jako chorobę przewlekłą, a za sprawą włączenia do terapii leków ukierunkowanych molekularnie (m.in. bewacyzumab), uzyskuje się możliwość istotnego wydłużenia czasu przeżycia, u pacjentów ją stosujących.

Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego mają dostęp do aktywnego leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 w ramach programu lekowego dla II linii leczenia. Wprowadzenie programu lekowego dla bewacyzumabu w skojarzeniu ze

schematem FOLFIRI w I linii leczenia umożliwi pacjentom dostęp do terapii, która w sposób istotny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz jest technologią efektywną-kosztowo.

Należy mieć na uwadze, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem

FOLFIRI w I linii leczenia wydłuża przeżycie chorych o 0,62 roku (226 dni), ponadto przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe 0,42 roku (153 dni) oraz przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji o 0,23 roku (84 dni).

## 4. ANALIZA EKONOMICZNA BEWACYZUMABU W I LINII LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO Z PRZERZUTAMI

### 4.1. Metodyka

#### 4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu (preparatu Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

#### 4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*), u dorosłych w porównaniu ze schematem FOLFIRI wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [23]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.

#### **Populacja (P)**

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy Avastin® [11]). Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest określona w projekcie programu lekowego dla bewacyzumabu (pierwsza linia leczenia): „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” [48] oraz populacją, której dotyczy wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

#### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją jest bewacyzumab w dawce 5 mg/kg masy ciała podawany co 2 tygodnie stosowany w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego („Bewacyzumab. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego” (pierwsza linia leczenia) [48]) bewacyzumab w dawce 5 mg/kg m.c. w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego jest podawany w skojarzeniu ze schematem:

- **FOLFIRI** (irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 + kwas folinowy 400 mg/m<sup>2</sup>, wlew 2 godziny, dzień 1 + fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup>, wstrzyknięcie i 2 400 mg/m<sup>2</sup>, wlew 46 godzin; całkowita dawka fluorouracylu 2 800 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 48 godzin) + bewacyzumab (5 mg/kg m.c., dzień 1); rytm: co 2 tygodnie; **B+FOLFIRI**.

Według zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku bewacyzumab w pierwszej linii leczenia należy kojarzyć ze schematem FOLFIRI [68]. Obecnie bewacyzumab finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” w przypadku udokumentowanej nieskuteczności chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” [44, 69, 70].

#### **Komparator, technologia opcjonalna (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [51].

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 [68], wpływ wielolekowej chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w drugiej linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracylem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe [68].

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych (na podstawie wyników badania ankietowego [66], Tabela 51) standardem leczenia mCRC w Polsce w ramach I linii jest schemat FOLFIRI (fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan), FOLFOX-4 (fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna), XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna), kapecytabina w monoterapii oraz XELIRI (kapecytabina + irynotekan).



W oparciu o przeanalizowane informacje na temat: aktualnych polskich standardów leczenia raka jelita grubego (Wytyczne *Polskiej Unii Onkologii* z 2013 roku) oraz praktyki klinicznej leczenia mCRC na podstawie badania ankietowego [66], za rozpatrywany na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego komparator można uznać wszystkie schematy chemioterapii zawierające fluoropirymidynę. Zgodnie z wynikami badania ankietowego najczęściej stosowanym schematem w I linii leczenia mCRC jest schemat FOLFIRI - 38,2% osób (Tabela 51). Biorąc pod uwagę powyższe oraz projekt wnioskowanego programu lekowego zdecydowano, że komparator dla ocenianej interwencji będzie stanowić schemat FOLFIRI. Dodatkowo należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PUO w przypadku zastosowania bewacyzumabu w ramach I linii zaleca się skojarzenie ze schematem FOLFIRI. Powyższy wybór został również potwierdzony opinią eksperta medycznego w drodze konsultacji bezpośrednich (z dr Joanną Streb).

### **Efekty zdrowotne (O)**

Miarę efektów zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year, QALY*), obliczone w oparciu o przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*), przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) oraz miarę użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (B+FOLFIRI) w porównaniu ze schematem FOLFIRI w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

### **4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [23].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [51].

Jako próg opłacalności zgodnie z art.12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 111 381 PLN/QALY [60].

#### 4.1.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

#### 4.1.5. Horyzont czasowy

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii. Obliczenia w modelu przeprowadzono do końca 8 roku (208 cykli 2 tygodniowych), do którego końcowy moment prawdopodobieństwa dożycia pacjenta wynosi 0. Tym samym założono, że okres ten będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu. Zgodnie z opiniami ekspertów istotne decyzje terapeutyczne powiązane są z dożywotnim horyzontem czasowym. Ponadto porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność, tak więc zasadne jest rozpatrywanie dożywotniego horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy równy 3 lata na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z mCRC od momentu diagnozy (tj. 35,77 miesięcy [34]). Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

#### 4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 51]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

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

#### 4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (B+FOLFIRI) ze schematem FOLFIRI w populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika koszty-użyteczność (ICUR);
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI. Zidentyfikowane, w ramach dodatkowego przeglądu badań klinicznych dla bewacyzumabu, randomizowane próby kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) pozwoliły na zbudowanie sieci powiązań, a tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego pozwalającego na porównanie efektów leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI. Jako metodę referencyjną do przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego obliczeń statystycznych wybrano metodę analizy sieciowej (ang. *Network Analysis, Mixed Treatment Comparison, MTC*) opartą na podejściu bayesowskim.

Dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFIRI w sposób istotny statystycznie wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów leczonych w porównaniu do samego FOLFIRI. Z tego względu autorzy analizy zdecydowali się na wykonanie/przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność wykorzystując dane dotyczące skuteczności (OS, PFS z badania *Fuchs 2007* – badanie *BICC-C* [19]) oraz obliczony metodą metaanalizy sieciowej (MTC) hazard względny ocenianych punktów końcowych ( [REDACTED] ) [23].

Ponieważ dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [60] (brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI z samym schematem FOLFIRI) analiza ekonomiczna zawiera:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (B+FOLFIRI) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (FOLFIRI), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY), dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (bewacyzumabu), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy koszty-użyteczność przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Ponadto dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego), która miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości (zmiana kilku parametrów analizy równocześnie).

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem medycznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od prognozowanych warunków rzeczywistej praktyki (uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej [23]).



#### 4.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 1  
Wnioskowane warunki objęcia refundacją bewacyzumabu w leczeniu mCRC

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab **
Proponowana cena zbytu netto	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml – [REDACTED] Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml – [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

\*spełnia kryteria art. 14 ustawy refundacyjnej [60]; \*\*biorąc pod uwagę art. 15 ustawy refundacyjnej [60] bewacyzumab kwalifikuje się do grupy limitowej 1095.0 Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab

## 4.2. Model decyzyjny

### 4.2.1. Opis modelu

Opis modelu (struktura, dane wejściowe, założenia, itp.) dotyczą analizy ekonomicznej dla opakowań leku Avastin® zawierających koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml. W celu oceny opłacalności leczenia raka jelita grubego z przerzutami (raka okrężnicy lub odbytnicy) bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w porównaniu ze schematem FOLFIRI skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro*, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

Strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [23], dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinię eksperta medycznego (dr Joanny Streb). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim

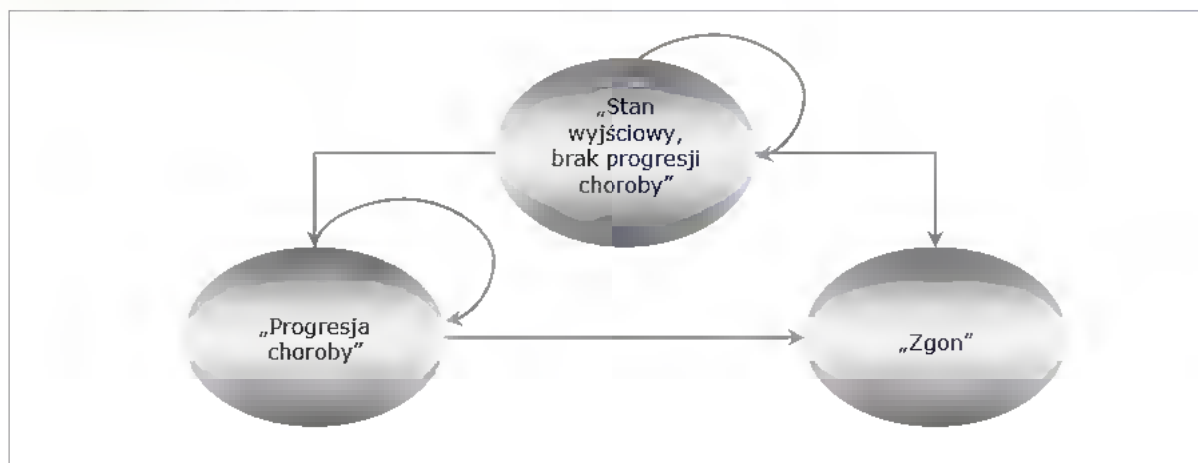
warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne: „stan wyjściowy, brak progresji choroby” (ang. *Progression-Free Disease*), „progresja choroby” (ang. *Progressive Disease*) oraz „zgon” (ang. *Death*). Schemat modelu oraz możliwe przejścia pomiędzy stanami (takie same w obu porównywanych ramionach) przedstawiono poniżej.

- ✓ „Stan wyjściowy, brak progresji choroby”: W tym stanie znajdowali się pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
  - „stan wyjściowy”,
  - „progresja choroby”,
  - „zgon”.
- ✓ „Progresja choroby”: Pacjenci trafiają do tego stanu po wystąpieniu progresji choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:
  - „progresja choroby”,
  - „zgon”.
- ✓ „Zgon” – stan terminalny (absorbujący).

Na poniższym rysunku znajduje się diagram drzewa decyzyjnego dla modelu Markowa, opisującego przebieg choroby.

**Rysunek 1**  
**Struktura modelu Markowa**



Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [51] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

#### 4.2.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (biorąc pod uwagę charakter choroby horyzont 8 lat będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywotniemu). Długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 2 tygodni. Jest to okres zgodny ze schematem dawkowania bewacyzumabu w projekcie programu lekowego [48].
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć oraz wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych (Fuchs 2007 [19]), włączonych do analizy efektywności klinicznej [23]. Z uwagi na brak informacji dotyczących masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych, średnią wagę zaczerpnięto z badania ankietowego *Waga i nadwaga Polaków* przeprowadzonego przez firmę *Estymator* [67] dla populacji >61 roku życia (73,83 kg). Wykorzystując informację dotyczące wzrostu dla tej populacji chorych skalkulowano średnią powierzchnię ciała pacjentów z wykorzystaniem wzoru *Dubois&Dubois* (rozdział 5.2).
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty schematów chemioterapii (B+FOLFIRI, FOLFIRI), koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, koszty BSC, koszty po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej (opieka terminalna).
- Zużycie leków dla poszczególnych schematów przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy efektywności klinicznej [23] oraz projektem programu lekowego dla bewacyzumabu stosowanego w ramach I linii leczenia mCRC [48].
- Zgodnie z publikacją Lee 2012 [38], na podstawie wyników badań obserwacyjnych, w praktyce klinicznej czas leczenia bewacyzumabem jest krótszy od czasu do wystąpienia progresji choroby i wynosi zazwyczaj 0,8 czasu spędzonego w stanie wolnym od progresji choroby. W oszacowaniach czasu terapii przyjęto powyższą zależność zarówno dla skojarzenia bewacyzumab + FOLFIRI jak i dla samego schematu FOLFIRI, oraz do II linii leczenia (B+FOLFOX-4, FOLFOX-4) Szczegóły oszacowania zamieszczono w załączniku 5.3 (Tabela 53).
- Pacjenci w dowolnym stanie modelu (poza stanem „zgon”, który jest stanem pochłaniającym) narażeni są na ryzyko progresji, które wzrasta wraz z postępowaniem choroby.

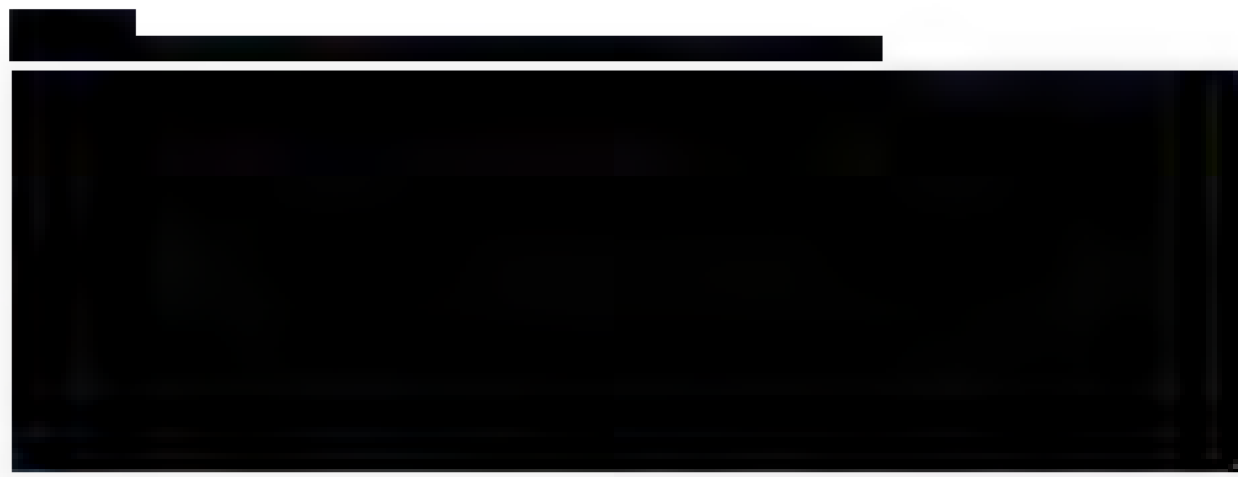
- Pacjenci w stanie „progresja choroby” narażeni są na większe ryzyko zgonu niż pacjenci w stanie „brak progresji choroby”.
- Pacjentów ze stanu „stan wyjściowy, brak progresji choroby” rozumiano, jako pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby lub zgon.
- Prawdopodobieństwa przejść ze „stanu wyjściowego” do stanu „progresja choroby” oraz ze „stanu wyjściowego” do stanu „zgon” oszacowano na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* z badania *Fuchs 2007* [19] oraz *Fuchs 2008* [20], określających przeżycie pacjentów bez progresji choroby/przeżycie całkowite oraz hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) zaczerpnięty z analizy klinicznej [23]. Wykorzystując program *Digitizer Pro*® odczytano prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w kolejnych punktach czasowych obserwacji. Następnie przyjęto, że najlepiej dopasowana krzywa parametryczna obrazująca przeżycie bez progresji/przeżycie całkowite posłuży wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia w analizowanych grupach pacjentów w horyzoncie dożywotnym.
- Założono, że monitorowanie pacjentów leczonych schematami chemioterapii zawierającymi bewacyzumab w ramach programu lekowego do czasu progresji choroby lub do zgonu rozliczane będzie w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)”. Natomiast pacjenci nie objęci programem lekowym (leczeni schematem FOLFIRI) monitorowani są w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” raz na 1,5 m-ca.
- Ze zgonem pacjenta z powodu choroby wiążą się koszty opieki paliatywnej (uwzględniono koszty opieki na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia). Okres ten obejmuje również koszty BSC.
- Podstawą w leczeniu mCRC jest wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia [68]. Z tego względu w przypadku wystąpienia progresji choroby doliczone zostały koszty II linii leczenia mCRC oraz koszty leczenia wspomagającego (BSC). Zgodnie z obecnym programem lekowym leczenia raka jelita grubego założono, że pacjenci stosujący w I linii fluoropirymidynę i irynotekan (tj. schemat FOLFIRI) w II rzucie mogą otrzymać schemat B+FOLFOX (jednym z kryteriów włączenia do programu w II linii jest niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatyny i bewacyzumabu). Częstość stosowania schematu B+FOLFOX w II linii leczenia oszacowano przy uwzględnieniu polskich danych epidemiologicznych [21], wyników badania ankietowego (patrz Tabela 51), danych o liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenia raka jelita grubego” [59] oraz prawdopodobieństwa otrzymania leczenia II linii oszacowanego na podstawie danych zaczerpniętych z badania *Grothey 2004* [24]. Natomiast u pozostałych chorych oraz w przypadku zastosowania w I linii schematu B+FOLFIRI pacjenci w II rzucie otrzymają chemioterapię w schemacie FOLFOX.
- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych [1, 51].

#### 4.2.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej wykonanej przez Instytut Arcana Sp. z o.o. w 2013 roku [23]. Szczegółowy opis danych dotyczących skuteczności klinicznej bewacyzumabu zawiera powyższy dokument.

##### **B+FOLFIRI versus FOLFIRI**

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednich porównujących bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI w porównaniu z samym schematem FOLFIRI. Zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu badań klinicznych dla bewacyzumabu randomizowane próby kliniczne pozwoliły na zbudowanie sieci powiązań a tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego pozwalającego na porównanie efektów leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI. Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: *BICC-C1* oraz *BICC-C2* (*Fuchs 2007, Fuchs 2008* [19, 20]) jak również prac *ARTIST* (*Guan 2011* [25]) oraz *AVF2107* (*Hurwitz 2004* [32]).



IFL

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analiz bezpośrednich z badań włączonych do analizy pośredniej jak również wynik samej analizy pośredniej, której celem było porównanie skuteczności bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI.

**Tabela 2**  
**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wynik porównania pośredniego, B + FOLFIRI vs FOLFIRI**

Punkt końcowy	Badanie/ źródła danych	Interwencja	N	Mediana [m-c]	Wynik porównania bezpośredniego HR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego HR [95%CI]
PFS	<i>BICC-C2</i> / [19]	B+FOLFIRI	57	11,2	0,74 [0,43; 1,28]*	[REDACTED]
		B+IFL	60	8,3		



Punkt końcowy	Badanie/ źródła danych	Interwencja	N	Mediana [m-c]	Wynik porównania bezpośredniego HR [95%CI]	Wynik porównania pośredniego HR [95%CI]
	ARTIST/ [25]	B+IFL	139	8,3	0,44 [0,31; 0,63]	[REDACTED]
		IFL	64	4,2		
	AVF2107g/ [32]	B+IFL	402	10,6	0,544 [0,45; 0,66]**	
		IFL	411	6,2		
	BICC-C1/ [19]	FOLFIRI	144	7,6	0,66 [0,51; 0,86]	
		mIFL	141	5,9		
OS	BICC-C2/ [19]	B+FOLFIRI	57	28,0	0,56 [0,35; 0,89]	[REDACTED]
		B+IFL	60	19,2		
	ARTIST/ [25]	B+IFL	139	18,7	0,62 [0,41; 0,95]	
		IFL	64	13,4		
	AVF2107g/ [32]	B+IFL	402	20,3	0,66 [0,52; 0,81]**	
		IFL	411	15,6		
	BICC-C1/ [19]	FOLFIRI	144	23,1	0,76 [0,56; 1,04]*	
		mIFL	141	17,6		

\*wartość HR wraz z przedziałem ufności obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*wartość HR wraz z przedziałem ufności pochodzi z danych udostępnionych przez Zleceniodawcę; \* wynik istotny statystycznie

#### 4.2.4. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie schematów chemioterapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty schematów chemioterapii (B+FOLFIRI, FOLFIRI),
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC)
- koszty po progresji choroby,
- koszty opieki paliatywnej.

Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (tj. koszty transportu chorego, specjalnej diety, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie

zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ, wspólna) nie przedstawiono kosztów pośrednich.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów posłużono się następującymi źródłami danych:

[REDACTED]

- Koszt substancji wchodzących w skład schematu FOLFIRI zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. [84].
- Koszt związane z podaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”, zawartą w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. [73] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych, w wysokości 52 PLN [33].
- Koszty podania schematu chemioterapii FOLFIRI wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”, zawartą w załączniku nr 1 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. [75] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych, w wysokości 52 PLN [33].
- Koszt monitorowania terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie wyznaczono w oparciu o załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”) [74] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych rozliczanych w systemie JGP, w wysokości 52 PLN [33].
- Koszty oceny skuteczności chemioterapii (schemat FOLFIRI) wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”, zawartą w załączniku nr 2 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. [76] oraz średnią wartość punktu rozliczeniowego, dla świadczeń szpitalnych, w wysokości 52 PLN [33].

- Koszty hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem zdarzeń niepożądanych oszacowano z wykorzystaniem systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), zgodnie z aktualnie obowiązującymi metodami rozliczania leczenia szpitalnego. Źródło powyższych danych stanowiły katalogi świadczeń NFZ obowiązujące w roku 2014 zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [77, 78]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 52 PLN [33].
- Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych związanych z chemioterapią oraz koszty leków po progresji choroby stosowanych w II linii leczenia (FOLFOX) zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. [44].
- Koszty świadczeń ambulatoryjnych wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku (załącznik nr 5a) [79].
- Koszty opieki paliatywnej wyznaczono w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 grudnia 2013 roku [80] „Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”) oraz opinię eksperta medycznego.
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2013 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [33].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
- Schemat dawkowania preparatu Avastin® przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem z projektu programu lekowego [11, 48]. Zalecana dawka bewacyzumabu (B) podawana w postaci infuzji dożylniej wraz ze schematem FOLFIRI to 5 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie.
- Schemat dawkowania chemioterapii FOLFIRI jest zgodny z projektem programu lekowego [48] oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. badania kliniczne uwzględnione w analizie efektywności klinicznej [19]).
- Średnią masę ciała równą 73,83, przyjęto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [67] dla populacji osób dorosłych > 61 r. ż. (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli w wieku >60 lat).
- Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała. Informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [67] dla populacji osób dorosłych > 61 r. ż.



- Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla populacji z mCRC zaczerpnięto z badania *Fuchs 2007* [19] (B+FOLFIRI, FOLFIRI). Schematy leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych zostały potwierdzone przez eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.
- W ramach farmakoterapii stosowanej w leczeniu zdarzeń niepożądanych stosowanych terapii uwzględniono leki o najniższej cenie za dzienną dawkę leku z perspektywy pacjenta/lub NFZ (w przypadku leków wydawanych pacjentom bezpłatnie lub gdy koszty z perspektywy pacjenta są jednakowe dla wszystkich preparatów).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono w sposób szczegółowy oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy. Wykorzystane w analizie dane kosztowe odzwierciedlają stan na 1 września 2014 (koszty jednostkowe interwencji oraz komparatora) oraz 18 sierpnia 2014 r. (pozostałe dane kosztowe).

#### 4.2.4.1. Koszty bewacyzumabu

W sytuacji wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Korzystając z informacji dostarczonej przez Wnioskodawcę, przyszłą cenę hurtową leku, w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Avastin® w leczeniu I linii mCRC, oszacowano w [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [43] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [60].

Tabela 3  
Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Avastin®

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
Bewacyzumab	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. á 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[Wnioskodawca, 43, 60 [REDACTED]]
	Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. á 16 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

op - opakowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 4**  
**Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego**

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa/op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Cena/mg* [PLN]
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml, 1 fiol. à 4 ml	██████	██████	bezpłatnie	0,00	██████
Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml, 1 fiol. à 16 ml	██████	██████	bezpłatnie	0,00	██████

op – opakowanie; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Podawanie produktu Avastin® musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [11].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego oraz dawkowaniem z projektu programu lekowego [11, 48] zalecana dawka bewacyzumabu (B) podawana w postaci infuzji dożylniej wraz ze schematem FOLFIRI to 5 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie.

**Tabela 5**  
**Kalkulacja kosztów bewacyzumabu**

Parametr	B podawany wraz ze schematem FOLFIRI	
	bez RSS	z RSS
Koszt jednostkowy bewacyzumabu [PLN/mg]	██████	██████
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg masy ciała dożylnie w dniu 1.	
Masa ciała* [kg]	73,83	
Długość cyklu schematu	14 dni	
Liczba podań/cykl	1	
Zużycie leku/cykl [mg]	369,15 (= 5 x 73,83 x 1)	
Koszt leku/cykl* [PLN]	████████████████	████████████████

\*przy założeniu średniej masy ciała pacjenta powyżej 61 lat na podstawie [67] (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli >60 lat); \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.4.2. Koszty schematu FOLFIRI

Substancje czynne irynotekan i fluorouracyl są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach chemioterapii nowotworów również we wskazaniu mCRC rozpoznane wg ICD-10: C18 Nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 Nowotwór złośliwy odbytnicy [84]. Natomiast kwas folinowy jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m. in. jednocześnie z 5-fluorouracylem

w terapii cytotoksycznej) [84]. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.4 (Tabela 54). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt NFZ w przeliczeniu za mg. Koszty przedstawiono z uwzględnieniem marży hurtowej obowiązującej od 2014 r., tj. 5% [60].

**Tabela 6**  
**Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FOLFIRI**

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt.=1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Kwas folinowy/Calciumfolinat-Ebewe®, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml, 1 fiol.a 100 ml	iniekcja	1 mg	1	0,1066	[72, 84]
Fluorouracyl/Fluorouracil Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml*	iniekcja	1 mg	1	0,0145	
Irynotekan/ Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	iniekcja	1 mg	1	0,4955	

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej)

Schemat dawkowania chemioterapii FOLFIRI jest zgodny z projektem programu lekowego oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. badania kliniczne uwzględnione w analizie efektywności klinicznej [19]).

**Tabela 7**  
**Dawkowanie schematu FOLFIRI**

Schemat chemioterapii		Dawkowanie leków	Źródła danych
FOLFIRI	Kwas folinowy (LV)	400 mg/m <sup>2</sup> (wlew 2 godziny) – dzień 1.	[19, 48]
	Fluorouracyl (FU)	400 mg/m <sup>2</sup> (wstrzyknięcie) i 2400 mg/m <sup>2</sup> (wlew 46 godzin). Całkowita dawka fluorouracylu 2800 mg/m <sup>2</sup> w ciągu 48 godzin	
	Irynotekan (IRI)	180 mg/m <sup>2</sup> – dzień 1.	
	Rytm	co 14 dni	

Powodem braku kontynuacji leczenia najczęściej jest progresja choroby. Z tego względu przyjęto, że pacjenci będą objęci leczeniem do czasu wystąpienia progresji.

**Tabela 8**  
**Koszt schematu FOLFIRI w przeliczeniu na cykl 2 tygodniowy**

Parametr	Schemat FOLFIRI		
	LV	FU	IRI
Zalecana dawka leku [mg/m <sup>2</sup> ]	400	2 800	180
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	1,83*		
Jednorazowa dawka [mg]	730,68	5 114,73	328,80
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	0,1066	0,0145	0,4955
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	1	1	1
Długość cyklu	2 tygodnie		
Koszt jednego cyklu [PLN]	77,89	74,16	162,92
Łączny koszt schematu/ cykl* [PLN]	<b>314,98</b>		

\* średnia powierzchnia ciała (1,83 m<sup>2</sup>) dla populacji osób dorosłych >61 r. ż; oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku 5.2 (Tabela 52); \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej)

#### 4.2.4.3. Koszty schematów B+FOLFIRI

W przypadku utworzenia programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ramach I linii leczenia analizowany lek, zgodnie z projektem programu lekowego [48], będzie podawany w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (B+FOLFIRI).

Zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylniej to 5 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI. Dawkowanie schematu FOLFIRI przedstawiono w rozdziale 4.2.4.2 (Tabela 7).

Analogicznie jak w przypadku schematu FOLFIRI przyjęto, że pacjenci będą objęci leczeniem do czasu wystąpienia progresji (jest to jednym z kryteriów wyłączenia z programu lekowego).

**Tabela 9**  
**Koszt schematu B+FOLFIRI w przeliczeniu na 1 pacjenta**

Parametr		Schemat B+FOLFIRI	
		bez RSS	z RSS
Koszt jednego cyklu [PLN]	Bewacyzumab	██████	██████
	Pozostałe chemioterapeutyki	314,98	314,98
Łączny koszt schematu/cykl* [PLN]		██████	██████

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej)

#### 4.2.4.4. Koszt związany z podaniem chemioterapii

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie szpitalnym. W niniejszej analizie założono, że podawanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu zdrowotnego (lekowego) [73]. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem schematów chemioterapii (FOLFIRI) zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [75].

**Tabela 10**  
**Koszt jednostkowy podania chemioterapii**

Schemat leczenia	Tryb podania leku	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
B+FOLFIRI	hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	9	52	468,00	[33, 73]
FOLFIRI	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (5.08.05.0000002)	11	52	572,00	[33, 75]

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [33]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania uwzględnionych schematów chemioterapii. Długość hospitalizacji w ciągu jednego cyklu ustalono na podstawie schematu dawkowania poszczególnych chemioterapii.

**Tabela 11**  
**Koszty podania chemioterapii przypadające na cykl**

Schemat chemioterapii	Liczba osobodni/cykl	Koszt podania/cykl* [PLN]
B+FOLFIRI	2	936,00
FOLFIRI	2	1 144,00

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.4.5. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

##### **Bewacyzumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI**

Zgodnie z projektem programu lekowego [48] monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem polega na wykonywaniu następujących badań:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia w surowicy: kreatyniny, bilirubiny;
- oznaczenie aktywności w surowicy: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej;
- badanie ogólne moczu;
- pomiar ciśnienia tętniczego;



- inne badanie w razie wskazań klinicznych;
- badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii. Badania tomografii komputerowej wykonuje się: w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 12 tygodni; zawsze w przypadku wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [82]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczenia realizowanego dla bewacyzumabu, w ramach którego aktualnie finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”.

**Tabela 12**  
**Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu**

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab) (5.08.08.0000006)	45	52	2 340,00	Rozliczane proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).	[33, 74]

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2013 w zakresie leczenia szpitalnego [33]; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego bewacyzumabem będzie finansowane w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (bewacyzumab)” o wycenie punktowej takiej jak dla obecnie finansowanego programu z zastosowaniem bewacyzumabu w ramach II linii leczenia, tj. ryczałt roczny w wysokości 45 punktów. Założono, że ryczałt za diagnostykę będzie rozliczany raz na cykl leczenia (90 PLN dla cykli 2-tygodniowych).

#### **Schemat FOLFIRI**

Zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL [81] realizacja świadczenia hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (Tabela 10) dotyczy dni pobytu, w których następuje realizacja świadczeń dla świadczeniobiorcy w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju

leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia oraz polega na: przygotowaniu świadczeniobiorcy do przyjmowania chemioterapii, a następnie podawaniu leków lub wykonaniu badań diagnostycznych związanych z leczeniem nowotworów lub leczeniu powikłań po chemioterapii lub pobycie świadczeniobiorcy w trakcie cyklu chemioterapii. Natomiast porada ambulatoryjna związana z chemioterapią dotyczy wizyty ambulatoryjnej, w ramach której świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie, w trakcie którego są udzielane lub zlecane niezbędne świadczenia diagnostyczne i terapeutyczne, ordynowane, podawane lub wydawane leki przeciwnowotworowe lub leki wspomagające celem samodzielnego przyjmowania przez świadczeniobiorcę w domu. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie nie doliczono dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem leczenia standardowymi schematami chemioterapii (FOLFIRI). Przyjęto, że koszty te będą rozliczane w ramach ww. świadczeń.

Do kosztów monitorowania skuteczności terapii z zastosowaniem schematu FOLFIRI doliczono natomiast koszty świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Realizowana w trybie ambulatoryjnym lub w trybie jednodniowym okresowa ocena skuteczności chemioterapii, na którą składają się kompleksowe świadczenia obejmujące poradę specjalistyczną oraz wykonywanie w trakcie tej porady badania laboratoryjne lub obrazowe, zgodnie z obowiązującymi opartymi o aktualną wiedzę medyczną zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią, realizowana jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące [81] (średnio co 1,5 miesiąca).

**Tabela 13**  
**Okresowa ocena skuteczności chemioterapii**

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia# [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	5	52	<b>260,00</b>	(1) zgodnie z załącznikiem nr 4 do zarządzenia (2) nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące	[33, 76]

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [33]; #koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Przyjęto, że koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii FOLFIRI doliczany będzie średnio co 1,5 miesiąca.

#### 4.2.4.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia ciężkich oraz zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wymagające hospitalizacji oraz poważne zdarzenia niepożądane, które zostały zdefiniowane, jako zdarzenia niepożądane: prowadzące do zgonu,

zagrożające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, skutkujące trwałym inwalidztwem, prowadzące do wystąpienia nieprawidłowości genetycznych lub wad wrodzonych. Założono, że leczenie tego typu zdarzeń niepożądanych odbywa się w warunkach szpitalnych, natomiast zdarzenia takie jak: biegunka, nudności/wymioty, zmęczenie, zespół ręka-stopą będą wymagały leczenia objawowego. Przyjęto, że uwzględnione ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezależnie od siebie, tj. wymagały oddzielnego leczenia. Schematy leczenia zostały potwierdzone przez eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.

Oszacowanie kosztów leczenia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych wykonano w oparciu o odsetki występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla populacji z mCRC (dane z badania *Fuchs 2007* [19] (B+FOLFIRI, FOLFIRI)). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych obliczono jako iloczyn kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz odsetka pacjentów, u których to zdarzenie wystąpiło.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu  $\geq 3$  zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wybrano zdarzenia niepożądane występujące, u co najmniej 5% pacjentów.

**Tabela 14**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu  $\geq 3$

Zdarzenie niepożądane	B+FOLFIRI [19]	FOLFIRI [19]
Biegunka	10,7%	13,9%
Nudności/wymioty	21,4%	17,6%
Odwodnienie	5,4%	5,8%
Neutropenia	53,6%	43,1%
Nadciśnienie	12,5%	-*

\*w badaniu *Fusch 2007* [19] nie raportowano częstości wystąpienia nadciśnienia w ramieniu FOLFIRI

W tabelach poniżej przedstawiono koszty świadczeń oraz substancji stosowanych w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ .

**Tabela 15**  
Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone szpitalnie

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa JGP/nazwa świadczenia (kod grupy/ świadczenia)	Rozpoznanie – warunek główny	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Źródła danych
Odwodnienie	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	E86 Nadmierna utrata płynów	28	52	1 456,00	[33, 77, 78]
Neutropenia	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony	D70 Agranulocytoza	11	52	572,00	
Nadciśnienie	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r. ż.	I10 Samoistne (pierwotne) nadciśnienie	28	52	1 456,00	

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [33]



**Tabela 16**  
**Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Nazwa substancji/ nazwa handlowa, dawka, postać opakowanie	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość dopłaty NFZ w zakresie wskazań/op.	Liczba zużytych op.*/ długość leczenia	Koszt [PLN]		Źródła danych
					NFZ	wspólna	
Biegunka	Loperamid*/ Loperamid WZF®, tabl. , 2 mg, 30 tabl.	7,57	3,79	1/6 dni	3,79	7,57	[44]
Nudności/ wymioty	Ondansteron**/ Ondansetron Bluefish®, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg***	29,09	25,89	1/5 dni	25,89	29,09	

op. - opakowanie; \*we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wydawany świadczeniobiorcy z 50% odpłatnością; \*\*zakres wskazań objętych refundacją „Nowotwory złośliwe”, wydawane świadczeniobiorcy z odpłatnością ryczałtową; \*\*\*do oszacowania kosztów wybrano najtańszy lek w przeliczeniu na DDD wg WHO z perspektywy pacjenta, a w przypadku jednakowych kosztów - z perspektywy NFZ [7]; \*dziennie dawkowanie uwzględnionych preparatów założono, na podstawie DDD wg WHO [7]

**Tabela 17**  
**Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone objawowo**

Zdarzenie niepożądane	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Biegunka Nudności/wymioty	Wizyta w poradni onkologicznej (W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	3,5	10,03	35,11	[33, 79]

\*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [33]

### Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie informacji o rodzaju zdarzeń niepożądanych występujących w związku ze stosowaniem analizowanych schematów chemioterapii oraz częstości ich występowania (Tabela 14), a także korzystając z przedstawionych danych dotyczących kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, oszacowano średni koszt leczenia przypadający na jednego pacjenta.

**Tabela 18**  
**Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  przypadający na jednego pacjenta**

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadający na pacjenta [PLN]	
		B+FOLFIRI	FOLFIRI
Biegunka	38,89/42,68*	4,16/ 4,57*	5,41/ 5,93*
Nudności/wymioty	61,00/64,20*	13,05/ 13,74*	10,74/ 11,30*
Odwodnienie	1 456,00	78,62	84,45

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadający na pacjenta [PLN]	
		B+FOLFIRI	FOLFIRI
Neutropenia	572,00	306,59	246,53
Nadciśnienie	1 456,0	182,00	0,00
Łącznie koszt z perspektywy NFZ		<b>584,43</b>	<b>347,12</b>
Łącznie koszt z perspektywy wspólnej		<b>585,52</b>	<b>348,21</b>

\* koszt z perspektywy wspólnej (pozostałe koszty są takie same dla obydwu perspektyw)

#### 4.2.4.7. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)

W badaniu *Fuchs 2007* [19] oceniającym skuteczność leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z mCRC nie podano informacji na temat zużycia zasobów stosowanych w BSC. Z uwagi na powyższe w oszacowaniach kosztów najlepszego leczenia wspomagającego uwzględniono koszty leczenia przeciwbólowego oraz koszty opieki stomijnej. W ramach BSC nie uwzględniono natomiast kosztów zabiegu chirurgicznego spowodowanego niedrożnością jelita grubego, uznając, że zastosowanie leczenia bewacyzumabem nie wpływa na częstość wykonywania ww. zabiegu. Przyjęto, że leczenie operacyjne przy niedrożności jelita grubego jest wykonywane jednorazowo (średnio u 36% pacjentów – patrz załącznik 5.1), zatem koszt ten nie jest różniący dla porównywanych technologii.

##### Leczenie przeciwbólowe

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest indywidualnie w zależności od rodzaju i natężenia bólu, skuteczności czy skutków ubocznych leków. Z uwagi na powyższe w celu oszacowania średnich kosztów leczenia bólu w przebiegu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki założono następującą kolejność podawania leków (zgodnie z wytycznymi WHO [29, 64]):

- I etap - nieopiodowy analgetyk (ketoprofen);
- II etap - gdy nieopiodowy lek przeciwbólowy przestaje wykazywać skuteczność, dołączany jest lek z grupy słabych opioidów (tramadol). Wykazano lepsze działanie przeciwbólowe oraz możliwość zmniejszenia dawek podczas terapii skojarzonej niż podczas leczenia pojedynczym lekiem;
- III etap - przy silnym bólu, gdy stosowanie słabego opioidu przestało być skuteczne, założono podawanie silnego opioidu (morfina w postaci tabletek).

Najczęściej stosowane leki z wyżej wymienionych grup leków ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej leczenia raka jelita grubego z przerzutami w Polsce [66] (patrz załącznik 5.1). Zużycie leków obliczono na podstawie dawkowania opisanego w podręczniku „Onkologia” [13] oraz stanowiska ekspertów dotyczącego postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory [14]:

- ketoprofen - 0,1 g co 12 godzin;

- tramadol - dawkowanie 0,05 – 0,1 g co 4-6 godzin, postać *retard* kapsulek podaje się co 12 godzin. Przyjęto stosowanie tramadolu w schemacie 4 × 100 mg na dobę;
- morfina – dawkę leku ustala się indywidualnie, zalecana droga podania – doustna. W analizie założono podawanie morfiny w dawce równej DDD (*Defined Daily Dose* – definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów przez WHO), tj. 100 mg [7].

Wybrane preparaty stosowane w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) refundowane leki w postaci kapsulek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku (szczegóły zamieszczono w załączniku - Tabela 56).

**Tabela 19**  
**Koszty wybranych leków przeciwbólowych**

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna /op. [PLN]	Kwota refundacji NFZ/op. [PLN]	Koszt NFZ [100 mg/ PLN]	Koszt z per. wspólnej [100 mg/ PLN]	Źródła danych
Ketoprofen	Profenid®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	11,83	6,68	0,17	0,39	[44]
Tramadol	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	35,24	35,24	0,70	0,70	
Morfina	Vendal retard®, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	68,70	68,70	2,29	2,29	

op – opakowanie

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów leczenia bólu nowotworowego lekami przeciwbólowymi w zależności od etapu (nasilenia bólu).

**Tabela 20**  
**Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego**

Etap leczenia	Stosowany lek	Dawka/dzień	Koszt NFZ/dzień [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej/dzień [PLN]	Źródła danych
Etap I	Ketoprofen	200 mg (100 mg co 12 godzin)	0,34	0,79	[7, 13, 14, 29, 44]
Etap II	Ketoprofen	200 mg (100 mg co 12 godzin)	0,34	0,79	
	Tramadol	400 mg	2,82	2,82	
Etap III	Morfina	100 mg	2,29	2,29	

Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych stosowanych w chorobie nowotworowej w poszczególnych etapach (zależnych od stopnia nasilenia bólu) oraz średni koszt leczenia przeciwbólowego (obliczony, jako średnia arytmetyczna kosztu poszczególnych etapów leczenia przeciwbólowego) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21**  
**Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia**

Etap leczenia	Element kosztów	Koszt NFZ/tydzień [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej/tydzień [PLN]
Etap I	Nieopiodowe leki przeciwbólowe	2,41	5,52
Etap II	Nieopiodowe leki przeciwbólowe + słabe opioidy	22,14	25,26
Etap III	Silne opioidy	16,03	16,03
Średni koszt/tydzień [PLN]		<b>13,53</b>	<b>15,60</b>

### **Koszty opieki stomijnej**

Niekiedy leczenie operacyjne nowotworów jelita grubego wymaga wytworzenia sztucznego połączenia między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej, tzw. stomii [28]. Mimo obserwowanego na świecie ograniczenia wskazań do wykonywania stomii, możliwego dzięki wprowadzaniu nowych technik i metod leczenia, a także dzięki rozwojowi metod diagnostycznych, znaczna część przypadków leczonych operacyjnie kończy się wytworzeniem przetoki jelitowej. Operacje zakończone wytworzeniem przetoki jelitowej wymagają objęcia chorego profesjonalną i troskliwą opieką pielęgniarską, ukierunkowaną na poprawę jakości życia, realizowaną na podstawie rozpoznanych problemów w zakresie funkcjonowania tej grupy chorych [62].

W ramach kosztów opieki stomijnej uwzględniono jedynie koszty worków stomijnych. Pominięto natomiast koszty związane z opieką pielęgniarki POZ nad pacjentami, którzy potrzebują pomocy przy pielęgnacji stomii. Świadczenia pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej finansowane są na podstawie rocznej stawki kapitacyjnej, która jest stała niezależnie od liczby udzielonych świadczeń [83].

Koszt worków stomijnych oszacowano na podstawie załącznika do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [71].

**Tabela 22**  
**Koszty jednostkowe wyrobów medycznych – worki stomijne**

Rodzaj środka pomocniczego	Okres użytkowania	Odpłatność	Limit ceny [PLN]	Koszt/tydzień [PLN]	Źródła danych
Worki stomijne samoprzylepne jednorazowego użycia w ilości do 90 sztuk w systemie jednoczęściowym lub w równoważności ich kosztu worki i płytki w systemie dwuczęściowym lub inny sprzęt stomijny: zestawy irygacyjne, nocne zbiorniki na mocz, pasty, pudry oraz paski, półpierścienie, pierścienie o właściwościach uszczelniających lub gojących, produkty do usuwania sprzętu stomijnego lub do ochrony skóry wokół stomii stomia na jelicie grubym (kolostomia)	raz na miesiąc	bezpłatnie	300	69,23	[71]

#### Zestawienie kosztów BSC

Zgodnie z wynikami badania ankietowego średnio [redacted] chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby wymaga leczenia przeciwbólowego [66]. Odsetek chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby, u których w wyniku zabiegu chirurgicznego konieczne było wykonanie stomii eksperci medyczni biorący udział w badaniu ankietowym oszacowali na średnio [redacted]. Zestawienie wyników badania ankietowego [66], które stanowiło źródło danych zużycia wykorzystanych zasobów zamieszczono w załączniku 5.1.

**Tabela 23**  
**Zestawienie średnich tygodniowych kosztów BSC**

Parametr	Częstość [%]	Koszt terapii na tydzień perspektywa NFZ/ perspektywa wspólna [PLN]	Koszt średni na pacjenta/tydzień [PLN]		Źródła danych
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Leczenie przeciwbólowe	[redacted]	13,53/15,60	<b>39,93</b>	<b>41,38</b>	[Tabela 51, 7, 13, 14, 29, 44]
Opieka stomijna	[redacted]	69,23/69,23	[redacted]	[redacted]	[Tabela 51, 71]

#### 4.2.4.8. Koszty po progresji choroby

##### Koszty octanu megestrolu

U większości pacjentów z chorobą nowotworową występuje szereg objawów, które ze względu na swoją złożoność określane są zwykle mianem zespołu jądłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego (ang. *cachexia-anorexia cancer related syndrome*, CACS). Kacheksja to utrata zarówno beztłuszczowej masy ciała (głównie mięśni szkieletowych), jak i tkanki tłuszczowej. Przeciwnie niż ma to miejsce u osób zdrowych, objawom niedożywienia i wzmożonego katabolizmu



towarzyszy niechęć do przyjmowania pokarmów, czyli anoreksja. Zespołowi kacheksja–anoreksja towarzyszą pogarszająca się jakość życia oraz narastające poczucie osłabienia i znużenia [39]. Leczenie CACS powinno się koncentrować na dwóch celach – zwiększeniu apetytu (ograniczenie jadłowstrętu) oraz możliwej korekcji zaburzeń metabolicznych. W postępowaniu należy uwzględnić zarówno metody niefarmakologiczne, jak i dostępne leki [39].

W leczeniu zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego uwzględniono zastosowanie syntetycznych pochodnych progesteronu, tzw. czynników progestagennych, które mogą w ciągu kilku dni prowadzić do pobudzenia apetytu, zwiększenia podaży kalorii i przyrostu masy ciała u chorych z CACS [39].

Wybrany (najtańszy spośród dostępnych) preparat stosowany w leczeniu zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego został przedstawiony w tabeli poniżej. Zużycie progestagenu ustalono na poziomie dawki równej DDD (*Defined Daily Dose* – definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów przez WHO), tj. 0,16 g [7].

**Tabela 24**  
**Koszt jednostkowy octanu megestrolu**

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna /op. [PLN]	Kwota refundacji NFZ/op. [PLN]	Koszt NFZ [DDD/ PLN]	Koszt wspólna [DDD/ PLN]	Źródła danych
Octan megestrolu	Megastril®, zawiesina doustna, 40 mg/ml; 240 ml	140,68	134,28	2,24	2,34	[44]

op – opakowanie

Zgodnie z wynikami badania ankietowego średnio [redacted] [66] (załącznik 5.1) pacjentów z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej otrzymuje leczenie syntetycznymi pochodnymi progesteronu. Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym przez okres, co najmniej dwóch miesięcy [12]. Przyjęto zatem, że octan megestrolu będzie stosowany przez 2 miesiące. Poniżej przedstawiono średni koszt leczenia zespołu jadłowstrętu i wyniszczenia nowotworowego pochodną progesteronu przypadający na jednego chorego z mCRC.

**Tabela 25**  
**Koszt terapii po progresji (leczenie CACS)**

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Źródła danych
Koszt jednostkowy/DDD [PLN]	2,24	2,34	[19, 48]
Średni czas stosowania	2 miesiące		[12]
Częstość stosowania [%]	[redacted]		[Tabela 51]
Średni koszt/pacjenta/ 2 miesiące terapii [PLN]	49,29	51,63	kalkulacja
Średni koszt/pacjenta/tydzień [PLN]	5,69	5,96	kalkulacja

## Koszty II linii leczenia

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 [68], wpływ wielolekowej chemioterapii zastosowanej w pierwszej linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. W analizie oszacowano zatem koszt II linii leczenia mCRC w przypadku wystąpienia progresji choroby. Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym dla mCRC [84], u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem (FOLFIRI) można zastosować bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX-4 (tj. oksaliplatyna, kwas folinowy, fluorouracyl). Według zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku kontynuowanie podawania bewacyzumabu po progresji w trakcie leczenia pierwszej linii wraz ze zmianą chemioterapii nie wpływa w znaczący sposób na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [68]. Z uwagi na powyższe w ramach drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, przyjęto zastosowanie chemioterapii FOLFOX-4.

Częstość stosowania schematu B+FOLFOX w II linii leczenia oszacowano przy uwzględnieniu polskich danych epidemiologicznych [21], wyników badania ankietowego [66] (patrz Tabela 51), danych o liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenia raka jelita grubego” [59] oraz prawdopodobieństwa otrzymania leczenia II linii oszacowanego na podstawie danych zaczerpniętych z badania *Grothey 2004* [24]. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tabela 26).

**Tabela 26**  
Częstość stosowania schematu B+FOLFOX oraz FOLFOX w II linii leczenia po leczeniu FOLFIRI w ramach I linii

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii - rok 2012	5 114	Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce [21]; Wyniki badania ankietowego [66] - Tabela 51
Odsetek pacjentów leczonych w I linii schematami FOLFIRI, IFL, XELIRI*		Wyniki badania ankietowego [66] - Tabela 51
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia raka jelita grubego	775	Uchwała Nr 19/2013/II Rady NFZ z dnia 9 września 2013 r. [59]
Prawdopodobieństwo otrzymania terapii II rzutu po wcześniejszym leczeniu chemioterapiami opartymi na fluoropirymidynie i irynotekanie	0,291	kalkulacja
Prawdopodobieństwo otrzymania terapii II rzutu u pacjentów leczonych w I linii schematem FOLFIRI	0,541	<i>Grothey 2004</i> [24]
Prawdopodobieństwo stosowania B+FOLFOX w II linii leczenia w ramach programu lekowego po leczeniu schematem FOLFIRI w I linii	0,538 (=0,291/0,541)	kalkulacja
Prawdopodobieństwo zastosowania schematu FOLFOX w II linii leczenia po leczeniu schematem FOLFIRI w I linii	0,462 (=1 - 0,538)	kalkulacja

\* po niepowodzeniu leczenia schematami opartymi na fluoropirymidynie i irynotekanie wskazane jest stosowanie schematu B+FOLFOX-4 (program lekowy „Leczenie raka jelita grubego” [84])

Założono, że w ramieniu interwencji (B+FOLFIRI) wszyscy pacjenci otrzymają leczenie II linii schematem FOLFOX-4, natomiast w ramieniu komparatora w ramach II linii leczenia 53,8% chorych stosuje leczenie B+FOLFOX-4, natomiast pozostali pacjenci (46,2%) leczeni będą schematem FOLFOX.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych substancji czynnych zamieszczono w załączniku 5.4 (Tabela 54). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt NFZ w przeliczeniu za mg. Koszty przedstawiono z uwzględnieniem marży hurtowej obowiązującej od 2014 r., tj. 5% [60].

**Tabela 27**  
**Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX-4**

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku [pkt.] [1 pkt.=1 PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN/1 mg]	Źródła danych
Kwas folinowy/ Calciumfolinat-Ebewe®, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml, 1 fiol.a 100 ml	iniekcja	1 mg	1	0,1066	[84, 72]
Fluorouracyl/ Fluorouracil Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	iniekcja	1 mg	1	0,0145	
Oksaliplatyna/ Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml *	iniekcja	1 mg	1	0,7371	

\* równoważna cena za 1 mg Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml; \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Schemat dawkowania chemioterapii B+FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4 stosowanych w II linii leczenia jest zgodny z opisem programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” oraz jest taki sam jak podają źródła (m.in. badanie kliniczne *Giantonio 2007* [22]).

**Tabela 28**  
**Schematy chemioterapii II linii uwzględnione w analizie**

Schemat chemioterapii	Dawkowanie leków	Źródła danych	
Bewacyzumab	10 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX-4	[84]	
FOLFOX-4	Oksaliplatyna		85 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1
	Kwas folinowy (LV)		200 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie we wlewie 2 godziny - dzień 1 i 2
	Fluorouracyl (FU)		400 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m <sup>2</sup> p.c. dożylnie we wlewie trwającym 22-godziny - dzień 1 i 2 (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin)
Rytm	co 14 dni		

Podobnie jak w I linii leczenia przyjęto, że pacjenci będą objęci leczeniem II linią chemioterapii przez 0,8 czasu wolnego od progresji choroby (oszacowanie liczby cykli leczenia przedstawia Tabela 53). Poniżej zestawiono koszty przypadające na jeden cykl chemioterapii.



**Tabela 29**  
**Koszt schematu B+FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4 w przeliczeniu na cykl (2 tygodniowy)**

Parametr	Bewacyzumab	FOLFOX-4			
		OXA	LV	FU	
Zalecana jednorazowa dawka leku [mg]	10	85	200	1 000	
Masa ciała [kg]	73,83*	-			
Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	-	1,83**			
Jednorazowa dawka [mg]	738,3	155,27	365,34	1 826,69	
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	bez RSS	████████	0,7371	0,1066	0,0145
	z RSS	████████	0,7371	0,1066	0,0145
Liczba jednorazowych dawek w trakcie 1 cyklu	1	1	2	2	
Długość cyklu	2 tygodnie	2 tygodnie			
Koszt jednego cyklu [PLN]	bez RSS	████████	114,45	77,89	52,97
	z RSS	████████	114,45	77,89	52,97
Łączny koszt schematu/ cykl* [PLN]	bez RSS	████████	<b>245,31</b>		
	z RSS	████████	<b>245,31</b>		

\* przy założeniu średniej masy ciała pacjenta powyżej 61 lat na podstawie [67] (pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych byli >60 lat); \*\* średnia powierzchnia ciała (1,83 m<sup>2</sup>) dla populacji osób dorosłych >61 r. z; oszacowanie średniej powierzchni ciała przedstawiono w załączniku 5.2 (Tabela 52); \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Z uwagi na znaczne zaawansowanie choroby przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują chemioterapię w trybie szpitalnym. Podawanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu zdrowotnego (lekowego) [73]. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem schematu FOLFOX-4 zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [75].

**Tabela 30**  
**Koszt jednostkowy podania chemioterapii w II linii leczenia**

Schemat leczenia	Tryb podania leku	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
B+FOLFOX-4	hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	9	52	468,00	[33, 73]
FOLFOX-4	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (5.08.05.0000002)	11	52	572,00	[33, 75]

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [33]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty podania uwzględnionych schematów chemioterapii. Długość hospitalizacji w ciągu jednego cyklu po konsultacji z ekspertem medycznym ustalono na podstawie schematu dawkowania poszczególnych chemioterapii.

**Tabela 31**  
**Koszty podania chemioterapii II linii przypadające na cykl leczenia**

Schemat chemioterapii	Liczba osobodni/cykl	Koszt podania/cykl* [PLN]
B+FOLFOX-4	2	936,00
FOLFOX-4	2	1 144,00

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

Ponadto w ramach kosztów diagnostyki i monitorowania chemioterapii w II linii leczenia chorych z mCRC uwzględniono koszty badań diagnostycznych związanych z programem lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)” [82] (schemat B+FOLFOX-4) oraz koszty świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (schemat FOLFOX-4). Charakterystykę powyższych świadczeń zamieszczono w rozdziale 4.2.4.5. Poniżej zestawiono średni koszt przypadający na cykl chemioterapii w II linii leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

**Tabela 32**  
**Łączne koszty II linii chemioterapii przypadające na 2-tygodniowy cykl leczenia**

Parametr		Schemat B+FOLFOX-4	Schemat FOLFOX-4
Koszty leków/cykl [PLN]	bez RSS	██████████	245,31
	z RSS	██████████	245,31
Koszt podania/cykl [PLN]		936,00	1 144,00
Koszty diagnostyki i monitorowania/ cykl [PLN]		90,00 (=2 340 × (2/52))	80,00 (=(260/1,5) × 12 × (2/52))*
Łączny koszt schematu chemioterapii/ cykl* [PLN]	bez RSS	██████████	<b>1 469,31</b>
	z RSS	██████████	<b>1 469,31</b>

\*rozliczane średnio raz na 1,5 miesiąca \*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

W analizie założono, że po leczeniu II linii pacjenci z mCRC stosują leczenie wspomagające.

#### **Koszty wizyt monitorujących po progresji choroby**

Przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby niestosujących aktywnego leczenia chemioterapeutycznego będzie odbywało się w ramach porady specjalistycznej w poradni onkologicznej. Wycenę punktową wizyta w poradni onkologicznej zaczerpnięto z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” stanowiącego Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.

w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

**Tabela 33**  
**Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu podstawowej chemioterapii**

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Wizyta w poradni onkologicznej (W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	3,5	10,03	35,11	[33, 79]

\*średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [33]

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [66] na pacjenta z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby średnio przypadają [redacted] wizyty w poradni specjalistycznej na rok. W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty monitorowania stanu chorego przypadające na rok oraz cykl modelu.

**Tabela 34**  
**Koszty monitorowania chorych po progresji choroby**

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba porad/rok	Koszt monitorowania/rok [PLN]	Koszt monitorowania / 2-tyg.cykl* [PLN]
Wizyty w poradni onkologicznej	35,11	[redacted]	[redacted]	9,99

\*koszt jednakowy dla obydwu perspektyw

#### 4.2.4.9. Koszty opieki paliatywnej

Ze względu na nasilający się w ostatnich dniach życia ból u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w analizie założono, że chorzy w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia wymagają specjalistycznej opieki paliatywnej. Na podstawie opinii eksperta medycznego ([redacted]) do oszacowania kosztów wybrano oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne.

**Tabela 35**  
**Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej**

Nazwa zakresu świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Średnia cena punktu rozliczeniowego* [PLN]	Średni koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	osobodzień	213,52	213,52	[33, 80]

\*średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w opiece paliatywnej i hospicyjnej – świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym na podstawie „Informatora o umowach na rok 2014” [33]

Koszt 14-dniowego pobytu pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosi **2 989,28 PLN**.

## 4.2.5. Parametry modelu

### 4.2.5.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

#### Płeć oraz wiek

Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów w uwzględnionych populacjach został zaczerpnięty z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [23].

Tabela 36  
Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek mężczyzn

Porównanie	Średni wiek [lata]	Odsetek mężczyzn [%]	Źródła danych
B+FOLFIRI vs FOLFIRI	59	58,7	[19, 25, 32],

#### Masa oraz powierzchnia ciała

Masę ciała pacjentów z mCRC wynoszącą 73,83 kg zaczerpnięto z badania ankietowego [67]. Średnią powierzchnię ciała pacjenta ustalono na poziomie 1,83 m<sup>2</sup> (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 5.2.).

### 4.2.5.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść do stanu „zgon” lub „progresja choroby” dla ustalonych cykli modelu (2 tygodnie dla porównań B+FOLFIRI vs FOLFIRI) sczytano z wykresów (krzywe *Kapłana-Meiera*) dane o przeżyciu/przeżyciu bez progresji z wykorzystaniem oprogramowania *Digitize-Pro 4.3*. Następnie do każdej krzywej *Kapłana-Meiera* dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, *Weibulla*, *Gomperta*, log-normalną oraz log-logistyczną. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*” dostępnego w programie *Excel*. Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*”) parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartością z krzywej *Kapłana-Meiera* i wartością z krzywej parametrycznej dla każdego punktu, dla którego dokonano sczytania z wykresu, była minimalna.

Przyjęto, że najlepiej dopasowana krzywa parametryczna do krzywej *Kapłana-Meiera* posłużyły wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w rozważanym horyzoncie czasowym dla analizowanych porównań (w ramach analizy wrażliwości rozważono drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe).

Następnie prawdopodobieństwa przejść do stanu „progresja choroby” oraz do stanu „zgon” ze stanu wyjściowego obliczono według wzoru:

$$P_{\text{zgon/progresja}} = 1 - \frac{S(t+1)_{OS/PFS}}{S(t)_{OS/PFS}},$$

gdzie  $t$  oznacza kolejny cykl modelu, a  $S(t)$  oznacza prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego/przeżycia bez progresji choroby.

### B+FOLFIRI versus FOLFIRI

Z krzywych *Kapłana-Meiera* znajdujących się w publikacji *Fuchs 2007* oraz *Fuchs 2008* (*BICC-C*) [19, 20] odczytano odpowiednio prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla kolejnych punktów czasowych obserwacji. Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych krzywych parametrycznych dla schematu B+FOLFIRI (pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej).

**Tabela 37**  
Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywych *Kapłana-Meiera* dla schematu B+FOLFIRI

Parametr	Krzywe parametryczne dla schematu B+FOLFIRI				
	Wykładniczy	Weibull	Gompertz	Log-logistyczny	Log-normalny
Wzór	$e^{-at}$	$e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha}$	$e^{\frac{1}{\beta}e^\alpha(e^{\beta t}-1)}$	$\frac{1}{1+(at)^\beta}$	1-ROZKŁAD.LOG ( $t; \alpha; \beta$ )
Przeżycie całkowite (OS)					
Parametr $\alpha^*$	0,01111	1,96294	<b>0,00402</b>	0,00003	4,06206
Parametr $\beta^*$	-	71,59564	<b>0,02978</b>	2,52807	0,65534
Suma kwadratów różnic	5,03212	0,61440	<b>0,31785</b>	1,05037	1,20435
Przeżycie bez progresji (PFS)					
Parametr $\alpha^*$	0,03683	1,95006	<b>0,01278</b>	0,00011	3,09875
Parametr $\beta^*$	-	27,87728	<b>0,06043</b>	2,94162	0,56692
Suma kwadratów różnic	13,52109	3,00643	<b>1,51589</b>	5,71378	5,60430

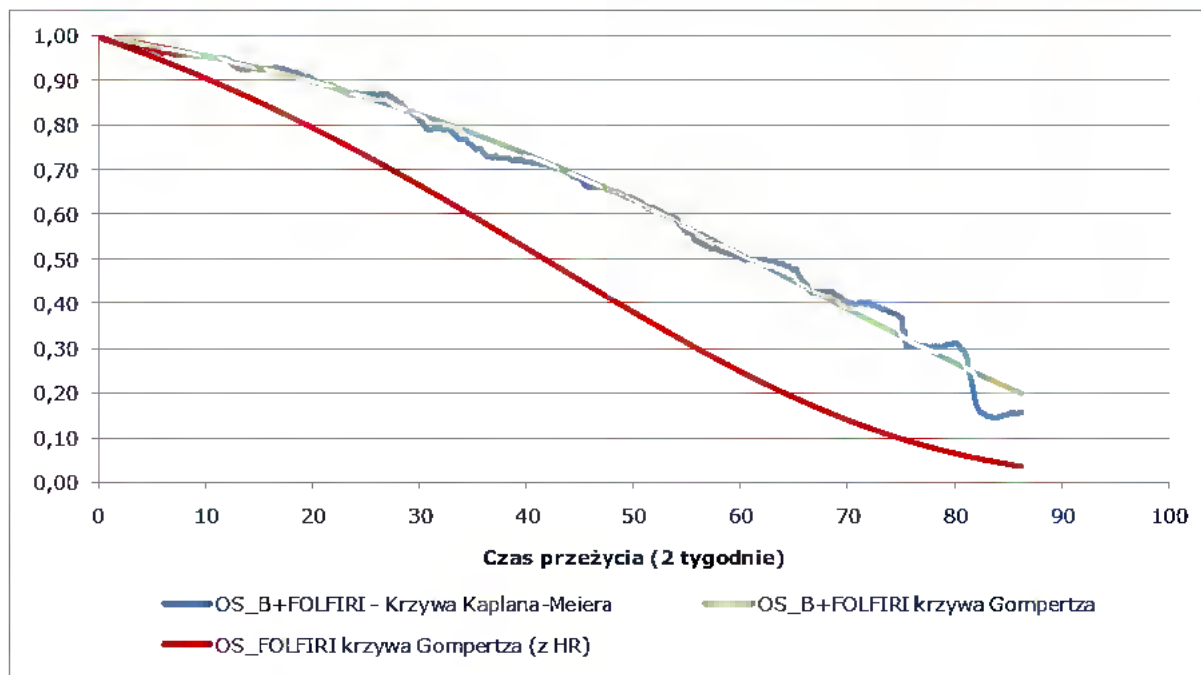
t – okres czasu; \* w tabeli przedstawiono parametry zaokrąglone do pięciu miejsc po przecinku, natomiast w modelu wykorzystano wartość dokładną obliczoną z wykorzystaniem narzędzia *Solver*

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia/przeżycia bez progresji  $S(t)$  w grupie FOLFIRI wykorzystano najlepiej dopasowany rozkład (*Gompertza*) dla grupy B+FOLFIRI oraz odpowiednią wartość HR dla porównania pośrednio oszacowaną metodą MTC (szczegóły w rozdziale 4.2.3).

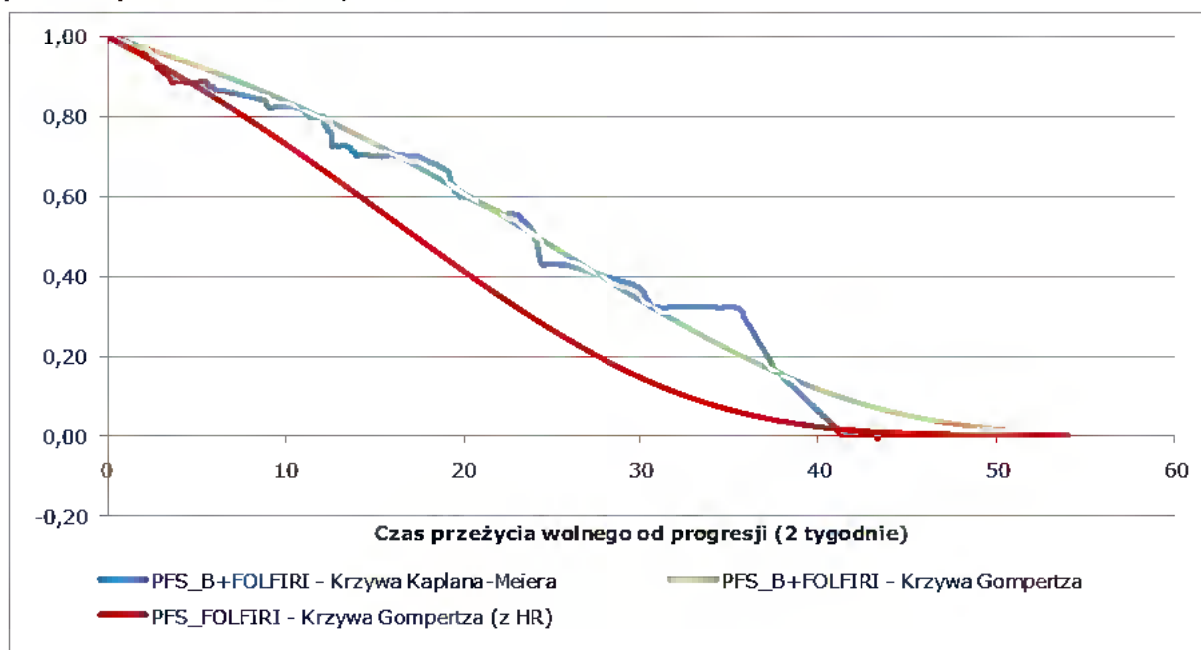
Na wykresach poniżej przedstawiono porównanie krzywych *Kapłana-Meiera* oraz dopasowanych krzywych parametrycznych dla 2-tygodniowych okresów.



**Wykres 1**  
Przeżycie całkowite – krzywa *Kapłana-Meiera* i dopasowane krzywe parametryczne - B+FOLFIRI, FOLFIRI



**Wykres 2**  
Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywa *Kapłana-Meiera* i dopasowane krzywe parametryczne - B+FOLFIRI, FOLFIRI



#### 4.2.5.3. Współczynnik *compliance*

W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* na poziomie 100%, co jest zgodne ze schematem postępowania, ponieważ pacjenci przez cały cykl leczenia chemioterapią pozostają pod stałą opieką specjalisty w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem leku.

#### 4.2.5.4. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych raka jelita grubego z przerzutami przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD (wyszukiwanie zakończono dnia 13.08.2013 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [8]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów w „stanie wyjściowym” tj. przed progresją choroby oraz po wystąpieniu progresji. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

1. Nieadekwatna populacja,
2. Brak użyteczności stanów zdrowia (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
3. Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom zdefiniowanym w modelu wykorzystanym w bieżącej analizie.

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.5.

Odnaleziono szereg publikacji, w których podano użyteczności do analizowanych stanów zdrowotnych w modelu (tj. przed progresją i po progresji choroby). W większości publikacji (m.in. *Shiroiwa 2012* [53], *Howard 2010* [31], *Shiroiwa 2010* [54], *Shiroiwa 2009* [55], *Tappenden 2007* [57, 58], *Ramsey 2000* [49], *Ramsey 2002* [50]) wykorzystywano zestaw użyteczności przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tabela 38**  
Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia mCRC

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródła danych
„stan wyjściowy” – przed progresją	0,80	<i>Shiroiwa 2012</i> [53], <i>Howard 2010</i> [31], <i>Shiroiwa 2010</i> [54], <i>Shiroiwa 2009</i> [55], <i>Tappenden 2007</i> [57, 58], <i>Ramsey 2000</i> [49], <i>Ramsey 2002</i> [50]
„progresja choroby”	0,60	

Powyższe wartości wykorzystano również w niniejszej analizie, ponieważ uznano, że ten zestaw użyteczności w największym stopniu odpowiada charakterystyce analizowanej populacji.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości rozważono ponadto alternatywne oszacowania użyteczności, dla rozważanych stanów w modelu zaczerpnięte z publikacji *Hoyle 2013* [30], *Farkkila 2013* [18], *Blank 2010* [9].

**Tabela 39**  
Zestawienie użyteczności stanów zdrowia mCRC wykorzystanych w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność		
	<i>Hoyle 2013</i> [30]	<i>Farkkila 2013</i> [18]	<i>Blank 2010</i> [9]
„stan wyjściowy” – przed progresją	0,81*	0,860	0,72
„progresja choroby”	0,79*	0,758**	0,50

\* w analizie wrażliwości wykorzystano użyteczność dla komparatora aktywnego (tj. taką jak dla cetyksymabu); \*\* przyjęto użyteczność jak dla opieki paliatywnej

W związku z dostępnością wielu alternatywnych oszacowań użyteczności, uwzględnienie w analizie wrażliwości innych wartości było metodologicznie wskazane w kontekście zweryfikowania stabilności wyników analizy podstawowej.

#### 4.2.5.5. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu Markowa parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami przedstawiono poniżej. W celu zilustrowania jak kształtują się wartości oszacowanych prawdopodobieństw zgonu i progresji choroby w kolejnych cyklach modelu przedstawiono wartości dla pierwszych 6 cykli modelu.

**Tabela 40**  
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności

Parametr	B+FOLFIRI vs FOLFIRI	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Parametry efektywności		
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia całkowitego (OS)	<i>Gompertz</i>	<i>Gompertz</i> skorygowany o HR
Parametr $\alpha^*$ dla OS	██████	██████
Parametr $\beta^*$ dla OS	██████	██████
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia bez progresji (PFS)	<i>Gompertz</i>	<i>Gompertz</i> skorygowany o HR
Parametr $\alpha^*$ dla PFS	██████	██████
Parametr $\beta^*$ dla PFS	██████	██████

Parametr	B+FOLFIRI vs FOLFIRI	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Parametry użyteczności		
Użyteczność w „stanie wyjściowym”	0,80	0,80
Użyteczność w stanie „progresja”	0,60	0,60
Prawdopodobieństwa		
P_zgonu (1 cykl)*	0,000000	0,000000
P_zgonu (2 cykl)*	0,004068	0,008456
P_zgonu (3 cykl)*	0,008242	0,017093
P_zgonu (4 cykl)*	0,012523	0,025913
P_zgonu (5 cykl)*	0,016915	0,034916
P_zgonu (6 cykl)*	0,021418	0,044104
P_progresja (1 cykl)*	0,000000	0,000000
P_progresja (2 cykl)*	0,009016	0,014787
P_progresja (3 cykl)*	0,018553	0,030249
P_progresja (4 cykl)*	0,028628	0,046380
P_progresja (5 cykl)*	0,039255	0,063165
P_progresja (6 cykl)*	0,050448	0,080586
Dyskontowanie		
Dyskontowanie efektów zdrowotnych	3,5%	3,5%
Dyskontowanie kosztów	5%	5%

\* dane zaczerpnięte z modelu użyteczności kosztów

**Tabela 41**  
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Koszt leków/cykl*	██████	314,98	██████	314,98
Koszty leków z RSS/cykl*	██████	314,98	██████	314,98
Koszt związany z podaniem leków/cykl*	██████	1 144,00	██████	1 144,00
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl*	██████████	260,00**	██████████	260,00**

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	■	347,12	■	348,21
Koszty BSC/cykl*	79,86		82,76	
Koszty po progresji	II linia/cykl - bez RSS	1469,31 <sup>^</sup>	■	■
	II linia/cykl - z RSS	1469,31 <sup>^</sup>	■	■
	Wizyty	9,99	9,99	9,99
Koszt opieki paliatywnej***	2 989,28		2 989,28	

\* długość cyklu dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI wynosi 14 dni (2 tygodnie); \*\* koszt doliczany w modelu co 1,5 miesiąca; \*\* przyjęto, że koszt opieki paliatywnej będzie doliczany w ciągu ostatnich dwóch tygodni życia; <sup>^</sup>koszty schematu FOLFOX; \*odpowiednio 53,8%/46,2% chorych stosuje leczenie B+FOLFOX/FOLFOX

### 4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%.

Koszt bewacyzumabu wprowadzany do modelu to koszt za 1 mg substancji czynnej. Biorąc pod uwagę dawkowanie (5 mg/kg m.c. w dniu 1.), w przypadku wykorzystania ceny za opakowanie zawierające koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego w dawce 0,1 g/4ml lub 0,4 g/16ml wyniki i wnioski nie ulegną zmianie (będą takie same).

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.4, a efektów zdrowotnych w rozdziale 4.2.3.

**Tabela 42**  
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla dożywotniego horyzontu czasowego

Parametr	B+FOLFIRI	FOLFIRI
<b>Efekty [QALY]</b>		
Lata życia skorygowane o jakość w „stanie wyjściowym”	0,74	0,55
Lata życia skorygowane o jakość w stanie „progresja choroby”	0,77	0,54
Lata życia skorygowane o jakość w stanie „zgon”	0,00	0,00
Suma efektów	<b>1,51</b>	<b>1,09</b>



Parametr	B+FOLFIRI	FOLFIRI
<b>Efekty [LYG, LYGPF]</b>		
Zyskane lata życia w „stanie wyjściowym” (LYGPF)	0,92	0,69
Zyskane lata życia w stanie „progresja choroby”	1,29	0,90
Zyskane lata życia w stanie „zgon”	0	0
Suma efektów	<b>2,21</b>	<b>1,59</b>

**Tabela 43**  
Zestawienie kosztów dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla dożywotnego horyzontu czasowego

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) [PLN]	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Koszt bewacyzumabu bez uwzględnienia RSS	██████████	0,00	██████████	0,00
Koszt bewacyzumabu z uwzględnieniem RSS*	██████████	0,00	██████████	0,00
Koszt leków schematu FOLFIRI	██████████	4 637,38	██████████	4 637,38
Koszt związany z podaniem leków	██████████	16 843,04	██████████	1 363,88
Koszty diagnostyki i monitorowania	██████████	1 363,88	██████████	16 843,04
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	347,12	██████████	348,21
Koszty BSC	██████████	3 260,78	██████████	3 379,11
Koszty po progresji (BSC, II linia)	██████████	57 358,69	██████████	57 358,69
Koszty po progresji z RSS (BSC, II linia*)	██████████	36 977,75	██████████	36 977,75
Koszt opieki paliatywnej	██████████	2 108,37	██████████	2 108,37
<b>Łączne koszty bez uwzględnienia RSS</b>	██████████	<b>85 919,26</b>	██████████	<b>86 038,67</b>
<b>Łączne koszty z uwzględnieniem RSS</b>	██████████	<b>65 538,32</b>	██████████	<b>65 657,73</b>

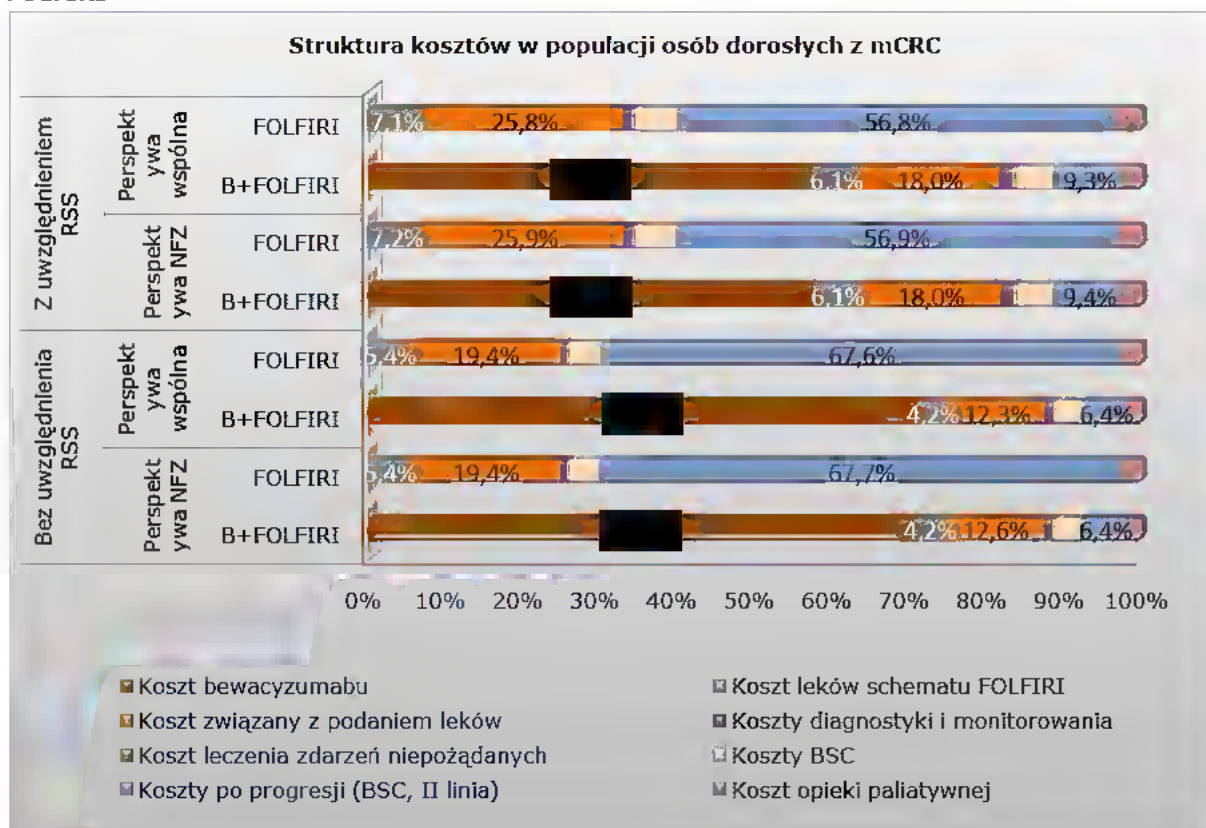
RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); \*zaproponowany przez wnioskodawcę- Roche Polska Sp. z o.o. instrument dzielenia ryzyka polega na ██████████

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem schematu B+FOLFIRI mają koszty bewacyzumabu (██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy braku uwzględnienia RSS oraz ██████████ wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy uwzględnieniu RSS) oraz koszty związane z podaniem leków (12,6% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy braku uwzględnienia RSS oraz 18,0% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy uwzględnieniu RSS). W przypadku leczenia z zastosowaniem schematu FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS), największy udział mają koszty po progresji choroby (BSC, II linia leczenia) (66,8%/66,7% kosztów całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy braku uwzględnienia RSS oraz 56,4%/56,3% wydatków całkowitych

z perspektywy NFZ/wspólnej przy uwzględnieniu RSS) oraz koszty związane z podaniem leków (19,6% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy braku uwzględnienia RSS oraz 25,7% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej przy uwzględnieniu RSS).

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia mCRC z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

**Wykres 3**  
**Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z mCRC dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI**



#### 4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla bewacyzumabu (preparat Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie – schemat B+FOLFIRI. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do terapii opcjonalnej – schemat FOLFIRI (stanowiący aktualną praktykę w Polsce w I linii leczenia). W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{B+FOLFIRI} - \text{koszt}_{FOLFIRI}}{\text{efekt}_{B+FOLFIRI} - \text{efekt}_{FOLFIRI}}$$

Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Z uwagi na identyczną wartość limitu finansowania za miligram substancji czynnej, wyniki dotyczą obydwu rozpatrywanych opakowań preparatu Avastin® (opakowania w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml).

#### 4.4.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia schematem B+FOLFIRI w porównaniu ze schematem FOLFIRI, w dożywotnim horyzoncie czasowym w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione zostały poniżej.

**Tabela 44**  
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Koszt leczenia [PLN]	██████████	85 919,26	██████████	86 038,67
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	1,51	1,09	1,51	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	0,42		0,42	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	78 812,87	██████████	78 922,40
<b>Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczności ICUR [PLN/QALY]</b>	██████████		██████████	
Cena zbytu netto bewacyzumabu, przy której ICUR = 111 381 PLN	██████████		██████████	
Cena zbytu netto bewacyzumabu przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FOLFIRI	██████████		██████████	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami w przypadku zastosowania B+FOLFIRI oraz FOLFIRI uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,51 i 1,09 QALY (różnica B+FOLFIRI *versus* FOLFIRI wynosi 0,42 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab (100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt

zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

#### 4.4.2. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

Zaproponowany przez Wnioskodawcę - Roche Polska Sp. z o.o. instrument dzielenia ryzyka polega na [redacted]

[redacted]. Dla tak zdefiniowanego instrumentu dzielenia ryzyka zmiana ceny zbytu netto nie wpływa na maksymalne koszty ponoszone za opakowanie leku Avastin® przez świadczeniodawcę, a tym samym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia. Oznacza to, że pomimo zwiększania ceny zbytu netto współczynnik ICUR pozostałby niezmienny, ze względu na określone w mechanizmie dzielenia ryzyka maksymalne odpłatności ponoszone przez świadczeniodawcę. Z uwagi na powyższe w celu oszacowania ceny progowej, przy której współczynnik ICUR przy uwzględnieniu RSS jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji [60], przyjęto że [redacted]

[redacted] Jednak należy podkreślić, iż przy zaproponowanym przez Wnioskodawcę mechanizmie dzielenia ryzyka nie istnieje cena zbytu netto, przy której ICUR równy byłby progowi opłacalności, ponieważ [redacted]

Wyniki analizy koszty-użyteczność leczenia schematem B+FOLFIRI w porównaniu ze schematem FOLFIRI, w dożywotnym horyzoncie czasowym w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), z uwzględnieniem RSS przedstawione zostały poniżej.

**Tabela 45**  
**Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotnego horyzontu czasowego: B+FOLFIRI vs FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	65 538,32	[redacted]	65 657,73
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	1,51	1,09	1,51	1,09
Efekt inkrementalny [QALY]	0,42		0,42	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	[redacted]	60 117,64	[redacted]	60 227,18

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	B+FOLFIRI	FOLFIRI	B+FOLFIRI	FOLFIRI
<b>Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]</b>				
Cena zbytu netto bewacyzumabu, przy której ICUR = 111 381 PLN*				
Cena zbytu netto bewacyzumabu przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla schematu FOLFIRI				

\* w celu oszacowania ceny progowej, przyjęto że

Jednak należy podkreślić, iż przy zaproponowanym przez Wnioskodawcę mechanizmie dzielenia ryzyka nie istnieje cena zbytu netto, przy której ICUR równy byłby progowi opłacalności, ponieważ maksymalna odpłatność świadczeniodawcy (jak również NFZ) określona w RSS. W rzeczywistości wzrost ceny zbytu netto bewacyzumabu nie spowoduje wzrostu inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność, z uwagi na

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami w przypadku zastosowania B+FOLFIRI oraz FOLFIRI uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 1,51 i 1,09 QALY (różnica B+FOLFIRI *versus* FOLFIRI wynosi 0,42 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab (100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu

z perspektywy NFZ/wspólnej.

#### 4.4.3. Analiza wrażliwości

##### 4.4.3.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy użyteczności kosztów:

- kosztowe:
  - minimalna masa ciała pacjentów równa 60,9 kg zaczerpnięta z publikacji Lee 2012 [38];



- maksymalna masa ciała pacjentów równa 75 kg zaczerpnięta z publikacji *Tappenden 2012* [57];
- efekty zdrowotne:
  - minimalna/maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);
  - minimalna/maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);
  - oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych rozkładów w oparciu o dane z badania *Fuchs 2007* [19];
  - wartość HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby obliczona metodą podwójnego porównania pośredniego (ang. *double indirect comparison*, dIC) (Tabela 2).
- użyteczności:
  - alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji *Hoyle 2013* [30], *Farkkila 2013* [18], *Blank 2010* [9] (Tabela 39);
- dyskontowanie (zgodnie z Wytycznymi [1]):
  - stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
  - stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych),
- horyzont czasowy:
  - horyzont czasowy równy 3 lata na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z mCRC od momentu diagnozy (tj. 35,77 miesięcy [34]).

W poniższej tabeli przedstawiono parametry uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz z uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy.

**Tabela 46**  
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Koszty			
Masa ciała [kg]	73,83	min: 60,9 max: 75	minimalna i maksymalna masa ciała na podstawie odpowiednio publikacji <i>Lee 2012</i> [38] oraz <i>Tappenden 2012</i> [57]

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości			Uzasadnienie zakresu zmienności
Efekty zdrowotne					
HR OS	■	■			minimalna/ maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego/przeżycia wolnego od progresji na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2)
HR PFS	■	■			
P OS	oszacowane za pomocą rozkładu <i>Gompertza</i>	oszacowane za pomocą rozkładu <i>Weibullia</i>			drugie w kolejności najlepsze dopasowanie danych z badania <i>Fuchs 2007 [19]</i> (Tabela 37)
P PFS	oszacowane za pomocą rozkładu <i>Gompertza</i>	oszacowane za pomocą rozkładu <i>Weibullia</i>			drugie w kolejności najlepsze dopasowanie danych z badania <i>Fuchs 2007 [19]</i> (Tabela 37)
HR PFS metodą dIC	■	■			na podstawie podwójnego porównania pośredniego dIC
Użyteczności					
Użyteczność w „stanie wyjściowym”	0,80	0,81	0,860	0,72	alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji <i>Hoyle 2013 [30]</i> , <i>Farkkila 2013 [18]</i> , <i>Blank 2010 [9]</i>
Użyteczność w stanie „progresja choroby”	0,60	0,79	0,758	0,50	
Dyskontowanie					
Roczne stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty 0%, efekty 0% koszty 5%, efekty 0% koszty 5%, efekty 5%			na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [51] i Wytycznych AOTM [1]
Horyzont czasowy					
Horyzont czasowy analizy [lata]	dożywni	3			na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z mCRC od momentu diagnozy (tj. 35,77 miesięcy [34])

p. - prawdopodobieństwo

#### 4.4.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania B+FOLFIRI *versus* FOLFIRI w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami bez uwzględnienia RSS zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości odnoszące się do współczynników koszt/efekt (CUR) zamieszczono załączniku 5.7 (patrz Tabela 66).

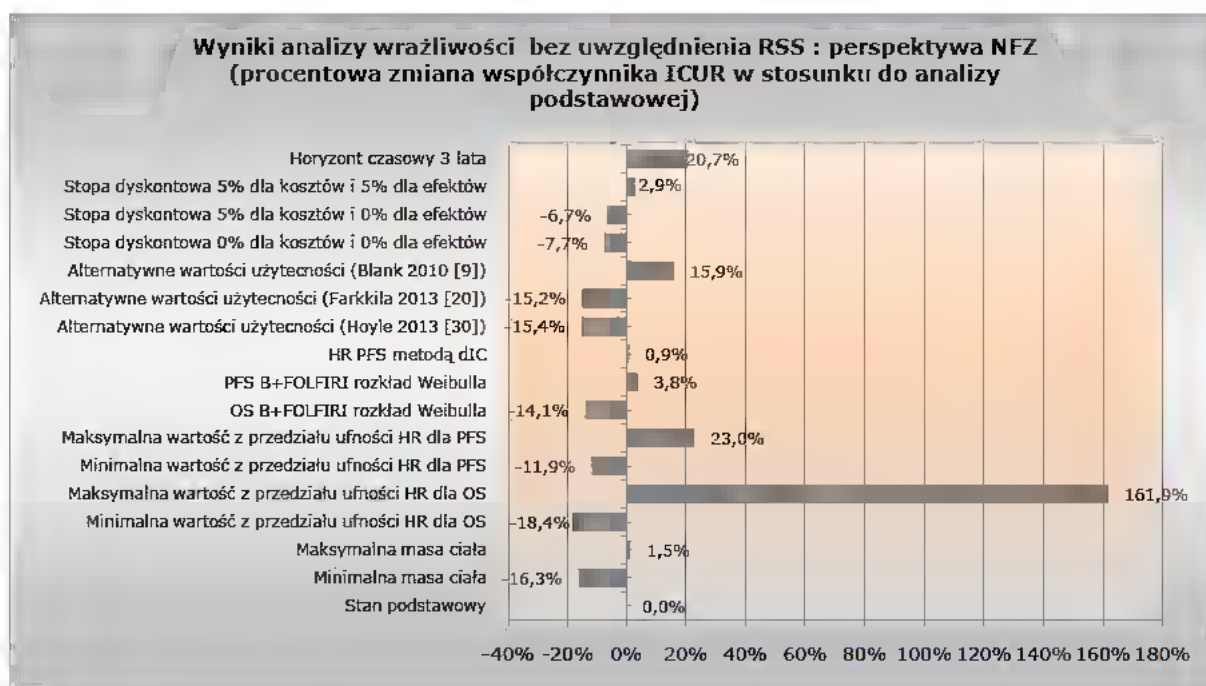
Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania B+FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie B+FOLFIRI jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z FOLFIRI. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego na podstawie analizy pośredniej MTC (wzrost ICUR o 161,9%/161,7% z perspektywy NFZ/wspólnej);

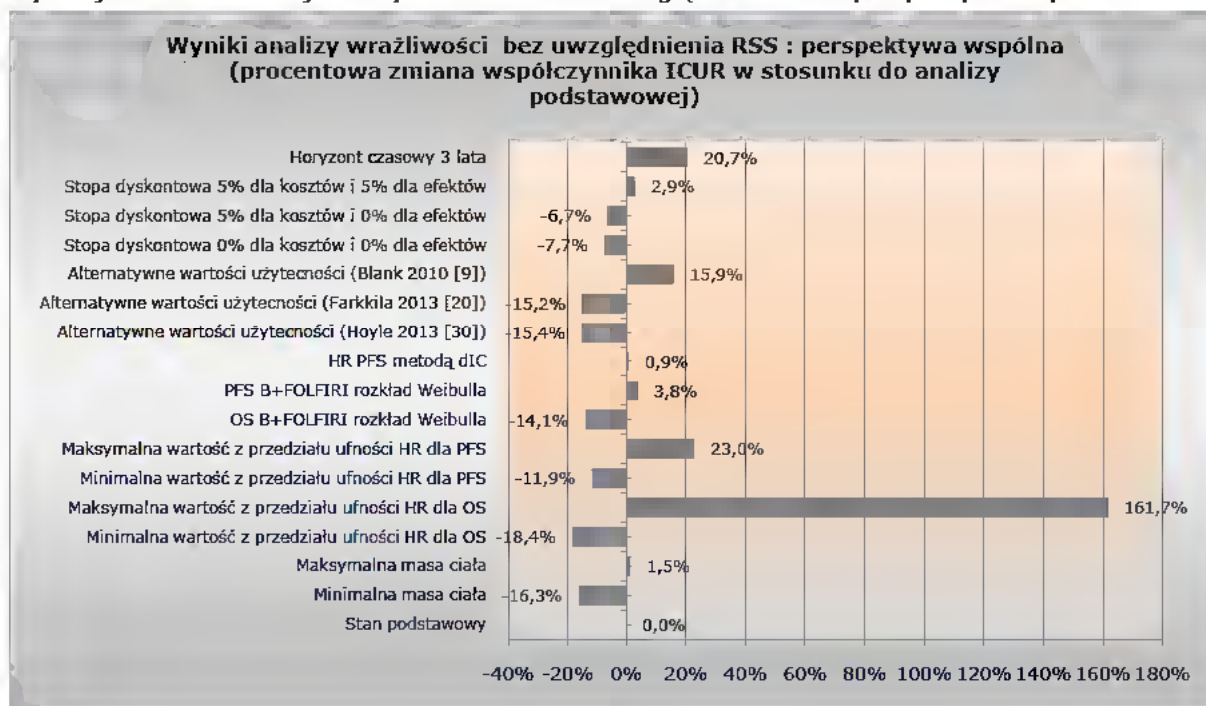
- maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy pośredniej MTC (wzrost ICUR o 23,0% z perspektywy NFZ i wspólnej);
- 3-letni horyzont czasowy (wzrost ICUR o 20,7% z perspektywy NFZ i wspólnej);
- minimalna masa ciała (spadek ICUR o 16,3% z perspektywy NFZ i wspólnej).

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 4**  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ



**Wykres 5**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna**



**Tabela 47**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania B+FOLFIRI versus FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml
Perspektywa NFZ										
Stan podstawowy	█	1,51	85 919,26	1,09	█	0,42	█	0,0%	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	77 226,41	1,09	█	0,42	█	-16,3%	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	86 703,97	1,09	█	0,42	█	1,5%	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	66 043,08	0,83	█	0,68	█	-18,4%	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	98 147,17	1,38	█	0,13	█	161,9%	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	87 989,36	1,05	█	0,46	█	-11,9%	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	81 514,50	1,14	█	0,37	█	23,0%	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	89 072,90	1,12	█	0,46	█	-14,1%	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	86 119,82	1,09	█	0,42	█	3,8%	█	█
HR PFS metoda dIC	█	1,51	85 746,40	1,09	█	0,42	█	0,9%	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [30])	█	1,76	85 919,26	1,27	█	0,49	█	-15,4%	█	█



Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza ekonomiczna

Parametr	B+FOFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [181])	█	1,77	85 919,26	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	85 919,26	0,95	█	0,36	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	87 908,25	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	85 919,26	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	85 919,26	1,08	█	0,41	█	█	█	█	█
Horizont czasowy 3 lata	█	1,42	85 697,18	1,08	█	0,34	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna											
Stan podstawowy	█	1,51	86 038,67	1,09	█	0,42	█	0,0%	█	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	77 345,82	1,09	█	0,42	█	-16,3%	█	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	86 823,38	1,09	█	0,42	█	1,5%	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	66 129,93	0,83	█	0,68	█	-18,4%	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	98 302,07	1,38	█	0,13	█	161,7%	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	88 108,77	1,05	█	0,46	█	-11,9%	█	█	█

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	81 633,92	1,14	█	0,37	█	█	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	89 195,69	1,12	█	0,46	█	█	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	86 239,23	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█
HR PFS metodą dTC	█	1,51	85 865,81	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [30])	█	1,76	86 038,67	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	86 038,67	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	86 038,67	0,95	█	0,36	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	88 032,39	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	86 038,67	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	86 038,67	1,08	█	0,41	█	█	█	█	█
Horizont czasowy 3 lata	█	1,42	85 815,08	1,08	█	0,34	█	█	█	█	█

\* w stosunku do stanu podstawowego

#### 4.4.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania B+FOLFIRI *versus* FOLFIRI w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami z uwzględnieniem RSS zestawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy wrażliwości odnoszące się do współczynników koszt/efekt (CUR) zamieszczono załączniku 5.7 (patrz Tabela 66).

**Tabela 48**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania B+FOLFIRI versus FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml
Perspektywa NFZ										
Stan podstawowy	█	1,51	65 538,32	1,09	█	0,42	█	0,0%	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	60 414,83	1,09	█	0,42	█	-15,6%	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	66 000,05	1,09	█	0,42	█	1,4%	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	52 249,76	0,83	█	0,68	█	-16,3%	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	73 846,46	1,38	█	0,13	█	153,6%	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	64 654,15	1,05	█	0,46	█	-6,5%	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	65 630,48	1,14	█	0,37	█	14,3%	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	67 649,30	1,12	█	0,46	█	-14,2%	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	65 810,73	1,09	█	0,42	█	3,7%	█	█
HR PFS metoda dIC	█	1,51	65 572,01	1,09	█	0,42	█	0,5%	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [30])	█	1,76	65 538,32	1,27	█	0,49	█	-15,4%	█	█

Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza ekonomiczna

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytu netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]			
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml	0,4 g/16ml	
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [181])	█	1,77	65 538,32	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█	
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	65 538,32	0,95	█	0,36	█	█	█	█	█	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	66 932,87	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	65 538,32	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	65 538,32	1,08	█	0,41	█	█	█	█	█	
Horizont czasowy 3 lata	█	1,42	65 316,25	1,08	█	0,34	█	█	█	█	█	
Perspektywa wspólna												
Stan podstawowy	█	1,51	65 657,73	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█	
Minimalna masa ciała	█	1,51	60 534,24	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█	
Maksymalna masa ciała	█	1,51	66 119,47	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█	
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	52 336,61	0,83	█	0,68	█	█	█	█	█	
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	74 001,36	1,38	█	0,13	█	█	█	█	█	
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	64 773,56	1,05	█	0,46	█	█	█	█	█	



Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza ekonomiczna

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR*	Cena zbytku netto leku Avastin® dla wartości progowej ICUR=111 381 PLN [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					mg	0,1 g/4ml	0,4 g/16ml
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	65 749,89	1,14	█	0,37	█	█	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	67 772,09	1,12	█	0,46	█	█	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	65 930,15	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█
HR PFS metodą dTC	█	1,51	65 691,42	1,09	█	0,42	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [30])	█	1,76	65 657,73	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	65 657,73	1,27	█	0,49	█	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	65 657,73	0,95	█	0,36	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	67 057,02	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	65 657,73	1,12	█	0,45	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	65 657,73	1,08	█	0,41	█	█	█	█	█
Horizont czasowy 3 lata	█	1,42	65 434,14	1,08	█	0,34	█	█	█	█	█

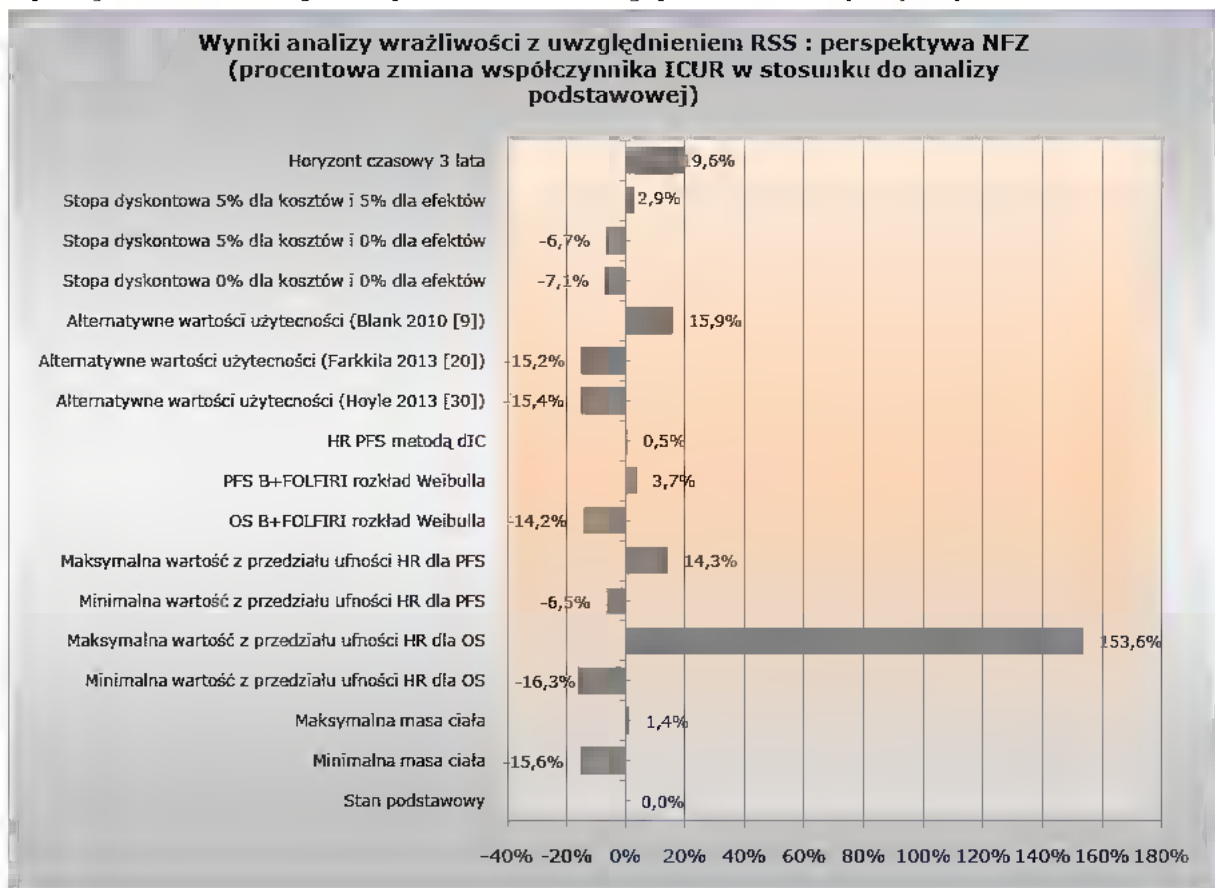
\* w stosunku do stanu podstawowego

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania B+FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie B+FOLFIRI jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z FOLFIRI. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego na podstawie analizy pośredniej MTC (wzrost ICUR o 153, 6%/153,4% z perspektywy NFZ/wspólnej);
- 3 letni horyzont czasowy (wzrost ICUR o 19,6% zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej);
- alternatywne wartości użyteczności na podstawie *Blank 2010* [9] (wzrost ICUR o 15,9% zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej);
- alternatywne wartości użyteczności na podstawie *Hoyle 2013* [30] (spadek ICUR o 15,4% zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej);
- minimalna masa ciała (spadek ICUR o 15,6% zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

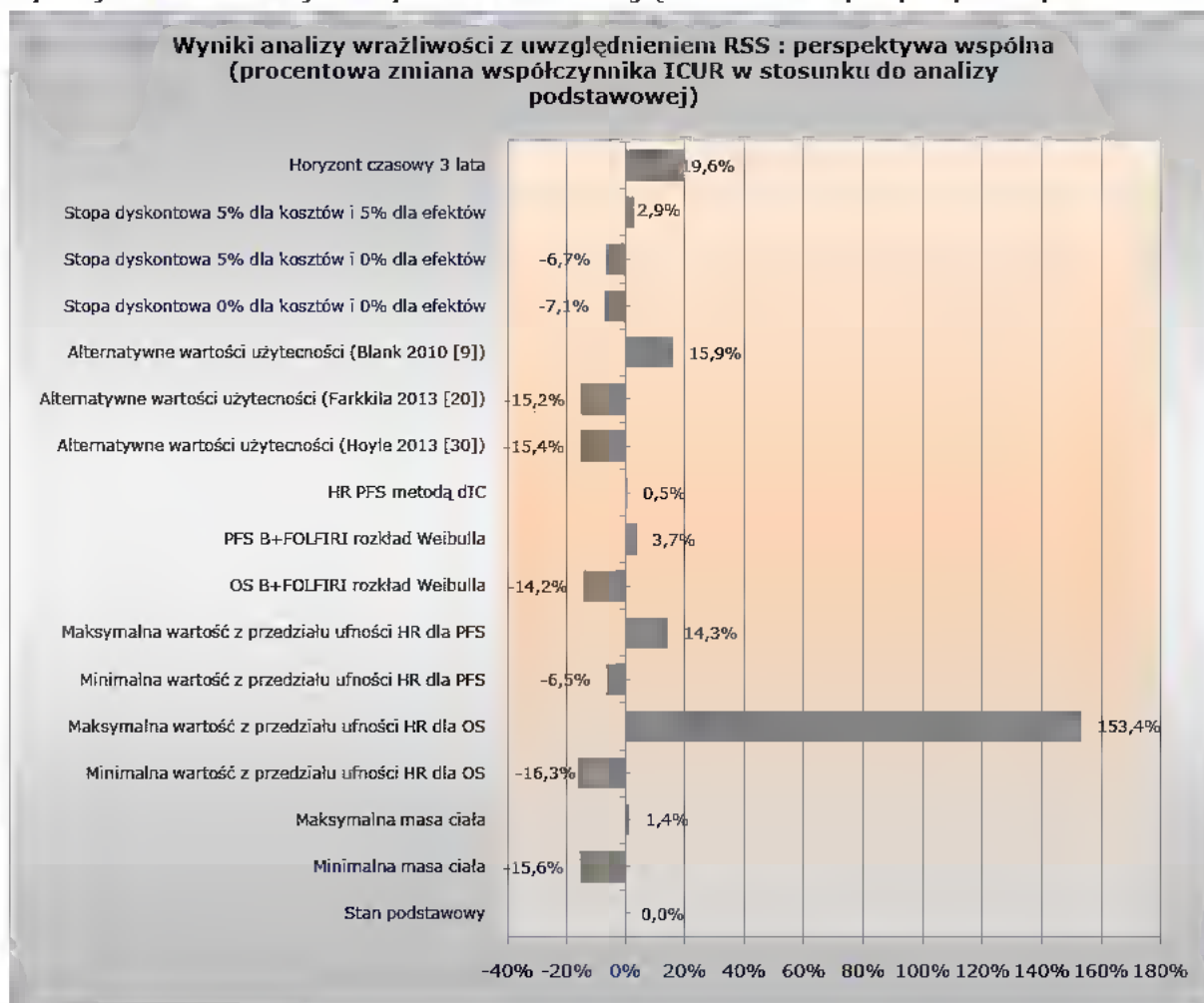
Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykres 6**  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ



**Wykres 7**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna**



**4.4.4. Analiza scenariuszy skrajnych**

**4.4.4.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych**

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych, która ma charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu inkrementalnego oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

W scenariuszu optymistycznym:

- minimalna masa ciała pacjentów równa 60,9 kg zaczerpnięta z publikacji Lee 2012 [38];
- minimalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);

- minimalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);
- oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego (OS) na podstawie drugich w kolejności najlepiej dopasowanych rozkładów w oparciu o dane z badania *Fuchs 2007* [19] dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (rozkład *Weibulla*);
- alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji *Hoyle 2013* [30] (Tabela 39).

W scenariuszu pesymistycznym:

- minimalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia całkowitego na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);
- maksymalna wartość przedziału ufności HR dla przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy pośredniej MTC (Tabela 2);
- alternatywne wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji *Blank 2010* [9] (Tabela 39).

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w porównywanych scenariuszach dodatkowym parametrem było przyjęcie założenia, iż [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.4.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla rozważanej populacji pacjentów z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49**  
**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Wartość ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto bewacyzumabu, przy której ICUR = 111 381 PLN	Cena zbytu netto B przy której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	1,51	85 919,26	1,09	78 812,87	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1,86	71 118,47	0,97	73 692,48	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	1,31	98 288,77	1,25	78 872,88	█	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	1,51	86 038,67	1,09	78 922,40	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1,86	71 210,08	0,97	73 787,40	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	1,31	98 443,67	1,25	78 997,18	█	█

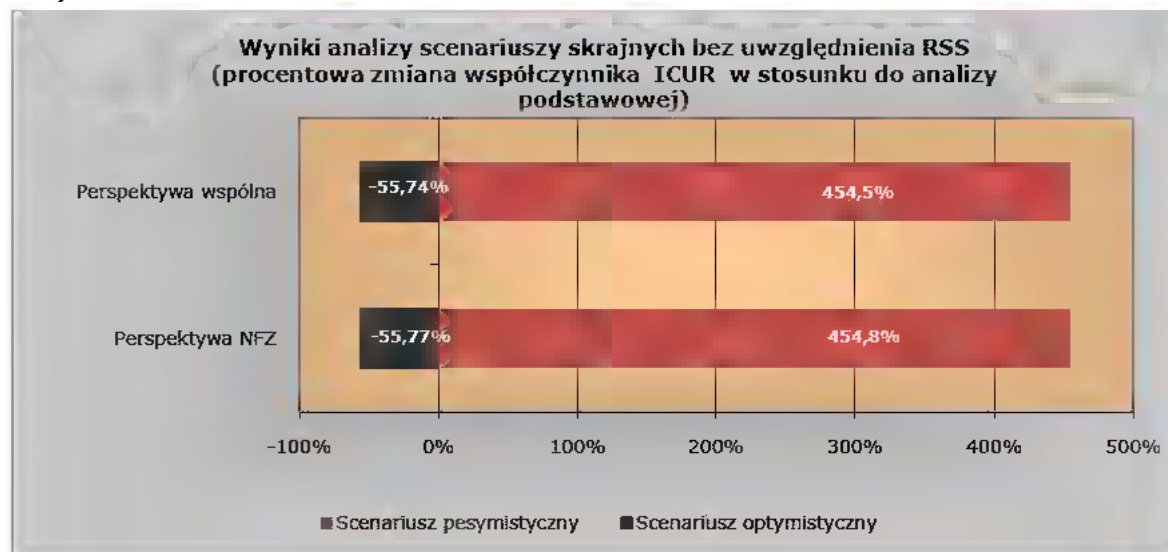
B - bewacyzumab, op - opakowanie



Analiza wartości skrajnych wykazała, że leczenie B+FOLFIRI pozostaje terapią droższą i bardziej efektywną niż stosowanie FOLFIRI przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.

**Wykres 8**  
**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS)**



#### 4.4.4.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla rozważanej populacji pacjentów z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50**  
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS)

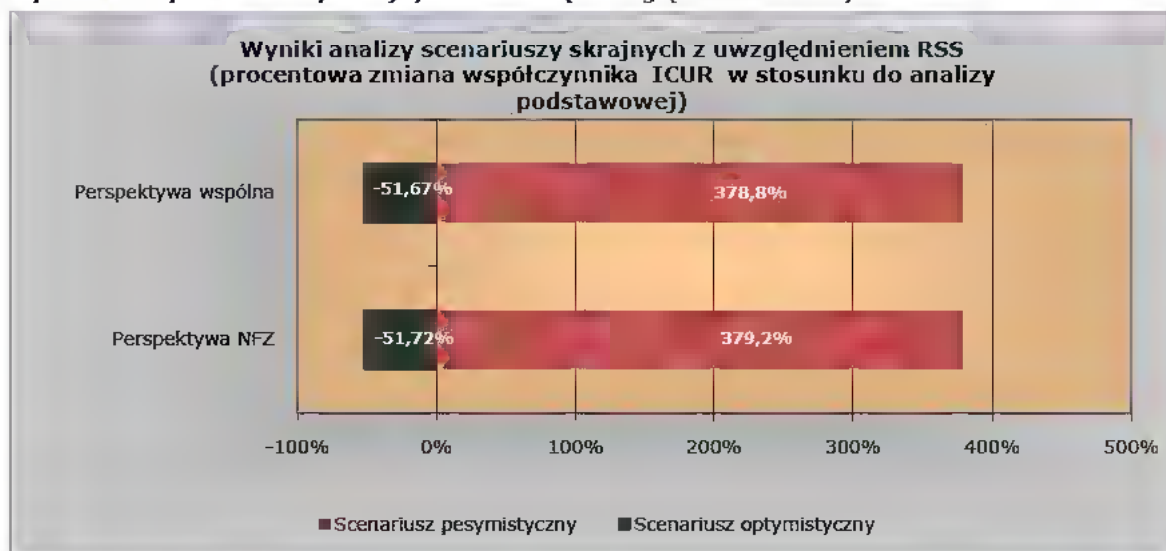
Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Wartość ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto bewacyzumabu, przy której ICUR = 111 381 PLN	Cena zbytu netto B przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ							
Stan podstawowy	█	1,51	█	1,09	60 117,64	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1,86	█	0,97	55 985,73	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	1,31	█	1,25	61 727,16	█	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	1,51	█	1,09	60 227,18	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	1,86	█	0,97	56 080,66	█	█
Scenariusz pesymistyczny	█	1,31	█	1,25	61 851,46	█	█

B - bewacyzumab, op - opakowanie

Analiza wartości skrajnych z uwzględnieniem RSS wykazała, że leczenie B+FOLFIRI pozostaje terapią droższą i bardziej efektywną niż stosowanie FOLFIRI przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.

**Wykres 9**  
**Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA (z uwzględnieniem RSS)**



#### 4.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- Embase,

oraz medyczne serwisy internetowe:

- NICE (National Institute for Clinical Excellence),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 19.08.2013 r.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane: „Economic evaluation”, „Technology Assessments” oraz „Cochrane Reviews” natomiast w bazie CRD: „NHSEED” i „HTA”. Dodatkowo analizowano niezależnie

wyszukane opracowania wtórne (artykuły pogładowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Odnalezione pozycje w wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową bewacyzumabu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.6). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.6.1.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono sześć analiz ekonomicznych, oceniających skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: *Lee 2012* [38], *Dranitsaris 2012* [15], *Dranitsaris 2010* [16], *Wong 2009* [63], *Tappenden 2007* [58] oraz analizę HTA *Tappenden 2007 HTA* [57].

Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 5.6.2.

#### 4.6. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy:

- W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania [23] nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI oraz sam schemat FOLFIRI. Z tego względu została przeprowadzona analiza pośrednia. Z samą metodą analizy pośredniej wiążą się ograniczenia interpretacyjne. Analizy tego typu zakładają porównywalność uwzględnianych badań w zakresie klinicznym i metodologicznym. Wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności porównań do niej włączonych. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w badaniach na których przeprowadzono analizę pośrednią, a pochodzące z publikacji *BICC-C1* oraz *BICC-C2* (*Fuchs 2007*, *Fuchs 2008* [19, 20]) jak również prac *ARTIST* (*Guan 2011* [25]) oraz *AVF2107* (*Hurwitz 2004* [32]) odnoszą się do populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Avastin® [11].

Przedstawiono zatem wyniki dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia bewacyzumabem.

- Przyjęto konserwatywne założenia zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Avastin® (kontynuowanie leczenia bewacyzumabem do czasu progresji choroby) oraz nie uwzględniono wcześniejszego przerwania leczenia części pacjentów wskutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych czy też świadomej rezygnacji z leczenia dla populacji pacjentów z mCRC, co z pewnością przyczyniło się do zawyżenia współczynnika ICUR. Jednakże w sytuacji braku odpowiednich danych przyjęcie założeń konserwatywnych jest standardowym postępowaniem, które wpływa na zwiększenie wiarygodności analizy. Należy mieć również na uwadze, że przyjęcie założeń konserwatywnych w tej sytuacji gwarantuje, że współczynnik ICUR nie przekroczy oszacowanej wartości.
- Koszty BSC zostały oszacowane z uwzględnieniem leczenia przeciwbólowego (według opinii eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane i silnie zależy od stanu zdrowia pacjenta, jednakże za standard leczenia wspomagającego można uznać leczenie przeciwbólowe) oraz opieki stomijnej (zgodnie z wynikami badania ankietowego [66] część pacjentów z mCRC kwalifikujących się do leczenia I linii objęta jest opieką stomijną). Nie wpływa to na wartość współczynnika ICUR gdyż koszt BSC nie jest różniący pomiędzy rozważanymi grupami terapeutycznymi. Jednakże koszt całkowity porównywanych grup terapeutycznych w rzeczywistości może być wyższy.
- Dodatkowe ograniczenie analizy może wynikać ze sposobu szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych. W analizie założono, że występują one niezależnie. W rzeczywistości więcej niż dwa lub więcej zdarzeń niepożądanych może wystąpić jednocześnie. W związku z tym, że niejednokrotnie wymagają one zastosowania tych samych procedur leczniczych, które będą wykonywane w tym samym czasie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mogą być przeszacowane.
- Z powodu braku danych nie wzięto pod uwagę zmniejszenia użyteczności wynikającego ze stosowania konkretnego schematu chemioterapii. Tymczasem każda strategia terapeutyczna wiąże się z ryzykiem wystąpienia toksyczności leczenia oraz różnych działań niepożądanych, co może przekładać się na zmniejszenie jakości życia pacjentów leczonych poszczególnymi schematami. *Disutility* uzyskane w ten sposób może być różne dla poszczególnych interwencji. W ten sam sposób postąpili również autorzy odnalezionych analiz ekonomicznych (rozdział 5.6.2).

## 4.7. Dyskusja i wnioski

### Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.



Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Jednakże przeprowadzono analizę wyników na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z mCRC od momentu diagnozy (tj. 35,77 miesięcy [34]).

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego: *Lee 2012* [38], *Dranitsaris 2012* [15], *Dranitsaris 2010* [16], *Wong 2009* [63], *Tappenden 2007* [58] oraz analizę HTA *Tappenden 2007 HTA* [57]. Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 5.6.2.

W formie tabelarycznej zestawiono porównanie wyników niniejszej analizy (perspektywa NFZ) z odnalezionymi analizami zagranicznymi biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną (CUA), ocenianą populację (pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami), komparator (FOLFIRI) oraz horyzont czasowy (dożywotni).

Parametr	Różnica QALY/LYG	ICUR/ICER*	Technika analityczna/horyzont czasowy	Dyskontowanie
B+FOLFIRI versus FOLFIRI				
Wyniki niniejszej analizy	<b>0,42/0,62</b>	<b>██████████</b>	CUA/dożywotni (8 lat)	5% dla kosztów 3,5% dla efektów
<i>Lee 2012</i> [38]	nd/1,177	nd/30 971\$ ≈99 615 PLN	CEA/dożywotni (8 lat)	5% dla kosztów i efektów
<i>Wong 2009</i> [63]	nd/0,41	nd/ 170,896\$ ≈549 670 PLN	CEA/dożywotni	3% dla kosztów i efektów

nd – nie dotyczy; \* przy założeniu średniego \$ (1 \$=3,2164 PLN) z dnia 02.09.2013 r., zaczerpniętych z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP)

W ww. analizach porównujących B+FOLFIRI vs FOLFIRI zaobserwowano, podobnie jak w niniejszej analizie, że leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu do schematu FOLFIRI jest droższe, ale przynosi lepsze efekty zdrowotne. Najbardziej zbliżoną pod względem zastosowanej techniki dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI wydaje się być analiza *Lee 2012* [38] (taki sam horyzont czasowy, przeprowadzona na podstawie wyników podwójnego porównania pośredniego (dIC)). Metoda porównania pośredniego opiera się na dwukrotnym wykonaniu analizy pośredniej (najpierw obliczamy  $HR_{A,C}$  w oparciu o  $HR_{A,B}$  i  $HR_{B,C}$ , a następnie  $HR_{A,D}$  w oparciu o  $HR_{A,C}$  i  $HR_{C,D}$ , gdzie A, B, C i D stanowią interwencje). W niniejszej analizie wykorzystano metodę analizy sieciowej (MTC), która jest uogólnieniem metody porównania pośredniego. Pozwala ona w szczególności na jednoczesne uwzględnienie wyników uzyskanych w badaniach bezpośrednich oraz wyników z analizy pośredniej. Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: *BICC-C1* oraz *BICC-C2* (*Fuchs 2007*, *Fuchs 2008* [19, 20]) jak również prac *ARTIST* (*Guan 2011* [25]) oraz *AVF2107* (*Hurwitz 2004* [32]). W analizie *Lee 2012* [38] nie uwzględniono amerykańskiego badania *AVF2107* (analiza wykonana

dla Korei Południowej tj. dla populacji azjatyckiej), co może wpływać na wynik końcowy w postaci zyskanych lat życia tj. 1,177 versus 0,42.

### Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [60] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011 [45] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **37 127 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 37\,127$  PLN, tj. **111 381 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [65], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$  – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$  – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$  – technologia nieefektywna kosztowo.

Przyjmując powyższe progi opłacalności (111 381 PLN) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynikająca z zastosowania bewacyzumabu wraz ze schematem FOLFIRI w ramach programu lekowego w porównaniu do schematu FOLFIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej. Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

### Wnioski końcowe

Terapia bewacyzumabem wraz z FOLFIRI w I linii leczenia wydłuża przeżycie chorych o 0,62 roku (226 dni) oraz przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe 0,42 roku (153 dni). Dodatkowo oceniana interwencja przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji o 0,23

roku (84 dni). Należy mieć na uwadze, że analiza została przeprowadzona dla populacji docelowej pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby (z przerzutami), czyli pacjentów najgorzej rokujących.

Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej i znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce. Należy zaznaczyć tym samym, że leczenie z udziałem skojarzenia B+FOLFIRI jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do schematu FOLFIRI.

## 5. ZAŁĄCZNIK

### 5.1. Wyniki badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej [66]

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone w czerwcu 2013 roku w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce. Wybrano ośrodki z różnych województw. Informacje zostały pozyskiwane drogą mailową. Dane dotyczące ekspertów medycznych oraz nazwy ośrodków zostały przedstawione w analizie na stronie 6.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania ankietowego dotyczące istniejącej praktyki klinicznej leczenia mCRC w Polsce.

**Tabela 51**  
**Wyniki badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej w Polsce [66]**

Parametr	Wartość
Udziały w rynku	
Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w I linii leczenia mCRC	
FOLFIRI	██████
FOLFOX-4	██████
CAPEOX (XELOX)	██████
kapecytabina	██████
XELIRI	██████
FOLFOXIRI	██████
LF4	██████
IFL	██████
FOLFOX-6	██████
LVFU2	██████
Procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby	██████
Procentowy udział chorych z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby, kwalifikujących się do chemioterapii I linii	██████
Odsetek chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby wymagających leczenia przeciwbólowego	██████
najczęściej stosowany analgetyk nieopiodowy	Ketoprofen
najczęściej stosowany słaby opiod	Tramadol
najczęściej stosowany silny opiod	Morfina (tabletki)
Odsetek chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby przyjmujących progestagen (octan megestrolu)	██████
Odsetek chorych z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby, wymagających opieki chirurgicznej z powodu niedrożności jelita grubego	██████

## 5.2. Powierzchnia ciała

Powierzchnię ciała pacjentów obliczono według wzoru *Dubois&Dubois* dla populacji osób dorosłych w zależności od wzrostu i masy ciała:

$$0,007184 \times (\text{waga w kg}^{0,425}) \times (\text{wzrost w cm}^{0,725}),$$

Z uwagi na brak informacji dotyczących wzrostu oraz masy ciała pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [23] informacje dotyczące średniego wzrostu oraz średniej masy ciała zaczerpnięto z raportu *Waga i nadwaga Polaków* [67] dla populacji osób dorosłych > 61 r.ż. Na tej podstawie oszacowano średnią powierzchnię ciała pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Tabela 52  
Kalkulacja średniej powierzchni ciała

Parametr	Dorośli*	Źródła danych
Średnia masa ciała [kg]	73,83	[67]
Średni wzrost [cm]	166,91	
Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	<b>1,83</b>	kalkulacja

\* średni wzrost oraz masa ciała dla populacji osób dorosłych (wiek >61 lat)

## 5.3. Średnia liczba cykli uwzględnionych chemioterapii

Tabela 53  
Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych chemioterapii przypadająca na pacjenta

Schemat leczenia	Mediana czasu do progresji [miesiące]	Długość leczenia [miesiące]	Liczba dni leczenia	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli	Źródła danych
B+FOLFIRI	11,2	9,0 (=0,8 × 11,2)	273	14	19,5	<i>Fuchs 2007</i> [19], <i>Lee 2012</i> [38], kalkulacja
FOLFIRI	7,6	6,1 (=0,8 × 7,6)	185	14	13,2	
B+FOLFOX	7,3	5,8 (=0,8 × 7,3)	178	14	12,7	<i>Giantonio 2007</i> [22], <i>Lee 2012</i> [38], kalkulacja
FOLFOX	4,7	3,8 (=0,8 × 4,7)	114	14	8,2	



## 5.4. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 54  
Refundowane preparaty zawierające irynotekan, fluorouracyl, kwas folinowy oraz oksaliplatinę

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Acidum levofolincum	Levofolic®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	1093,0, pochodne i sole kwasu folinowego	58,97	bezpłatne	0	0,2949
	Levofolic®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825		132,68	bezpłatne	0	0,2948
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990885077	28,35		bezpłatne	0	0,2835	
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiol.a 10 ml	5909990885084	141,75		bezpłatne	0	0,5670	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043	51,03		bezpłatne	0	0,1458	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050	74,84		bezpłatne	0	0,1247	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515	28,58		bezpłatne	0	0,1905	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522	85,62		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546	34,24		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713	22,68		<b>bezpłatne</b>	0	0,0756	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	<b>1 fiol.a 100 ml</b>	<b>5909990750412</b>	<b>106,60</b>		bezpłatne	0	0,1066	
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511	21,55		bezpłatne	0	0,2155	
Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528	38,56	bezpłatne	0	0,1928		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Fluorouracilum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566	1018,0, Fluorouracilum	95,26	bezpłatne	0	0,1905
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597		171,23	bezpłatne	0	0,1712
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258		75,98	bezpłatne	0	0,0152
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633		15,30	bezpłatne	0	0,0153
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657		19,12	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		15,30	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,94	bezpłatne	0	0,0159
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		76,49	bezpłatne	0	0,0153
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,71	bezpłatne	0	0,0148
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,71	bezpłatne	0	0,0154
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,86	bezpłatne	0	0,0149
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		73,76	bezpłatne	0	0,0148
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990900961		36,29	bezpłatne	0	0,0145

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Irinotecan hydrochloridum trihydratum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	2 064,26	bezpłatne	0	6,8809
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176		249,26	bezpłatne	0	6,2315
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183		683,57	bezpłatne	0	6,8357
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059		21,46	bezpłatne	0	0,5365
	<b>Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml</b>	<b>1 fiol.a 5 ml</b>	<b>5909990739066</b>		<b>49,55</b>	<b>bezpłatne</b>	<b>0</b>	<b>0,4955</b>
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172		281,23	bezpłatne	0	0,5625
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600		168,97	bezpłatne	0	0,5632
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		39,69	bezpłatne	0	0,9923
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		79,38	bezpłatne	0	0,7938
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		198,45	bezpłatne	0	0,6615
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		37,99	bezpłatne	0	0,9498
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		85,05	bezpłatne	0	0,8505

**Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami**  
- analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [mg/PLN]
Oxaliplatinum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1031.0, Oxaliplatinum	136,08	bezpłatne	0	0,9072
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		266,49	bezpłatne	0	0,8883
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162		447,93	bezpłatne	0	0,8959
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247		42,53	bezpłatne	0	0,8506
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254		85,05	bezpłatne	0	0,8505
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381		158,76	bezpłatne	0	0,7938
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852		39,69	bezpłatne	0	0,7938
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869		73,71	bezpłatne	0	0,7371
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291		147,42	bezpłatne	0	0,7371
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		42,53	bezpłatne	0	0,8506
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		85,05	bezpłatne	0	0,8505
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		162,16	bezpłatne	0	0,8108

na podstawie [84]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych oraz leków uwzględnionych po progresji choroby (octan megestrolu). Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) refundowane leki. Preparaty wybrane do obliczeń zostały pogrubione.

**Tabela 55**  
**Refundowane leki stosowane w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (loperamid, ondansetron) oraz leczenia po progresji (megestrol)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]
Loperamidi hydrochloridum	<b>Loperamid WZF®</b> , tabl., 2 mg	<b>30 tabl.</b>	<b>5909990038220</b>	<b>7,57</b>	<b>7,57</b>	<b>50%</b>	<b>3,79</b>
	Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990744510	45,53	45,53	ryczałt	3,2
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	10 tabl.	5909990777044	20,89	20,89	ryczałt	3,2
	<b>Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg</b>	<b>10 tabl.</b>	<b>5909990777150</b>	<b>29,09</b>	<b>29,09</b>	<b>ryczałt</b>	<b>3,2</b>
	Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	5909990994717	45,53	45,53	ryczałt	3,2
	Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 tabl.	5909990001811	38,69	22,77	ryczałt	19,12
	Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 tabl.	5909990001910	71,61	45,53	ryczałt	29,28
	Zofran, czopki, 16 mg	2 czop.	5909990810529	68,11	68,11	ryczałt	3,2
	Zofran, syrop, 4 mg/5 ml	50 ml	5909990810611	44,93	22,77	ryczałt	25,36
	Zofran Zydys, liofilizat doustny, 4 mg	10 szt.	5909990887910	38,69	22,77	ryczałt	19,12
	Zofran Zydys, liofilizat doustny, 8 mg	10 szt.	5909990888016	76,15	45,53	ryczałt	33,82



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna /op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /op. [PLN]
Megestrol acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 ml	240 ml	5909990614608	140,7	140,7	ryczałt	6,4
	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990437627	144,24	144,24	ryczałt	6,4
	Megallia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909991054519	144,24	144,24	ryczałt	6,4
	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	5909990895977	140,68	140,68	ryczałt	6,4

na podstawie [44]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym u chorych na nowotwory. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) refundowane leki w postaci kapsułek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku. Preparaty wybrane do obliczeń zostały pogrubione.

**Tabela 56**  
Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
Refundowane preparaty zawierające ketoprofen w dawce 100 mg								
Ketonal forte®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl.	141.1	14,67	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,52	[44]
Ketoprofen-SF®, kaps. twarde, 100 mg; 20 kaps.	141.1	8,36	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,93	[44]

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
Ketores®, kaps., 100 mg; 14 kaps.	141.1	9,12	4,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	6,72	
Ketores®, kaps., 100 mg; 20 kaps.	141.1	13,12	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,69	
<b>Profenid®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)</b>	<b>141.1</b>	<b>11,83</b>	<b>10,31</b>	<b>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</b>	<b>ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL</b>	<b>50%</b>	<b>6,68</b>	
Refastin®, tabl. powł., 100 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	141.1	14,32	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,17	
Refundowane preparaty zawierające tramadol w dawce 100 mg								
Adamon SR® 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	153.3	39,74	35,33	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	4,41	
Noax Uno®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	153.3	22,98	21,2	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,78	[44]
Oratram 100®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 10 tabl. (blist.)	153.3	7,7	7,07	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,63	

**Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami**  
 - analiza ekonomiczna

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
Oratram 100®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	153.3	22,05	21,2	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,85	
Oratram 100®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	153.3	35,47	35,33	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,14	
Poltram Retard®, 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 10 tabl.	153.3	8,28	7,07	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,21	
Poltram Retard®, 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	153.3	23,13	21,2	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,93	
Poltram Retard®, 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 50 tabl. (5 blist. po 10 szt.)	153.3	40,91	35,33	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	5,58	
Tramal Retard®, 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 10 tabl. (blist.)	153.3	7,87	7,07	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,8	
Tramal Retard®, 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	153.3	22,08	21,2	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,88	

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość op.	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Źródła danych
<b>Tramal Retard® 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)</b>	<b>153.3</b>	<b>35,24</b>	<b>35,24</b>	<b>Nowotwory złośliwe</b>	-	<b>bezpłatny</b>	<b>0</b>	
Tramundin®, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl.	153.3	25,09	21,2	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	3,89	
<b>Refundowane preparaty zawierające morfinę w postaci tabletek w dawce 100 mg</b>								
Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	149.1	59,51	59,51	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0,00	
MST Continus, tabl. powl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg; 60 tabl.	149.1	186,78	178,53	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	8,25	[44]
<b>Vendal retard, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)</b>	<b>149.1</b>	<b>68,7</b>	<b>68,7</b>	<b>Nowotwory złośliwe</b>	-	<b>bezpłatny</b>	<b>0,00</b>	

## 5.5. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności w leczeniu raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

**Tabela 57**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	139 142
#2	colon neoplasms	98 409
#3	colorectal neoplasm	147 961
#4	colonic neoplasm	73 530
#5	neoplasm of the large intestine	25 341
#6	colorectal tumor	151 065
#7	colon tumor	92 484
#8	colonic tumors	99 184
#9	colorectal carcinoma	149 321
#10	colon carcinomas	33 442
#11	colonic carcinomas	43 970
#12	colorectal cancer	157 134
#13	colon cancer	103 319
#14	colonic cancer	75 922
#15	((((( (((((( (#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	198 096
#16	utility	109 030
#17	utilities	3 833
#18	"quality of life"	175 519
#19	"life quality"	3 305
#20	"life qualities"	28
#21	Qol	17 999
#22	hrql	2 222
#23	Euroqol	1 986
#24	QALY	8 907



Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#25	"cost-utility"	2 289
#26	"quality adjusted"	9 207
#27	"standard gamble"	639
#28	SG	17 309
#29	"time trade-off"	727
#30	TTO	583
#31	HUI	11 678
#32	QWB	161
#33	EQ5D	152
#34	"EQ-5D"	2 586
#35	"feeling thermometer"	41
#36	"SF-36"	12 095
#37	"SF-12"	1 967
#38	"36-item short-form"	2 091
#39	"disability adjusted"	1 198
#40	disutility	173
#41	disutilities	51
#42	DALY	8 715
#43	((((((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42	330 711
#44	#15 AND #43	5 704

**Tabela 58**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Colorectal Neoplasms [Mesh]	828
#2	colon neoplasms	0
#3	colorectal neoplasm	8
#4	colonic neoplasm	2
#5	neoplasm of the large intestine	0
#6	colorectal tumor	4
#7	colon tumor	0
#8	colonic tumors	0
#9	colorectal carcinoma	43
#10	colon carcinomas	2
#11	colonic carcinomas	0
#12	colorectal cancer	895
#13	colon cancer	158
#14	colonic cancer	9
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 148
#16	utility	4 826
#17	utilities	1 033
#18	quality of life	7 158
#19	life quality	342
#20	life qualities	0
#21	Qol	313
#22	hrql	42
#23	Euroqol	248
#24	QALY	2 784
#25	cost-utility	3 269
#26	quality adjusted	4 541
#27	standard gamble	199
#28	SG	194
#29	time trade-off	356
#30	TTO	16

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#31	HUI	111
#32	QWB	16
#33	EQ5D	14
#34	EQ-5D	594
#35	feeling thermometer	1
#36	SF-36	315
#37	SF-12	44
#38	36-item short-form	32
#39	disability adjusted	168
#40	disutility	151
#41	disutilities	38
#42	DALY	185
#43	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	11 269
#44	#15 AND #43	287

**Tabela 59**  
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - *utility weight* (data wyszukiwania 13.08.2013 r.)

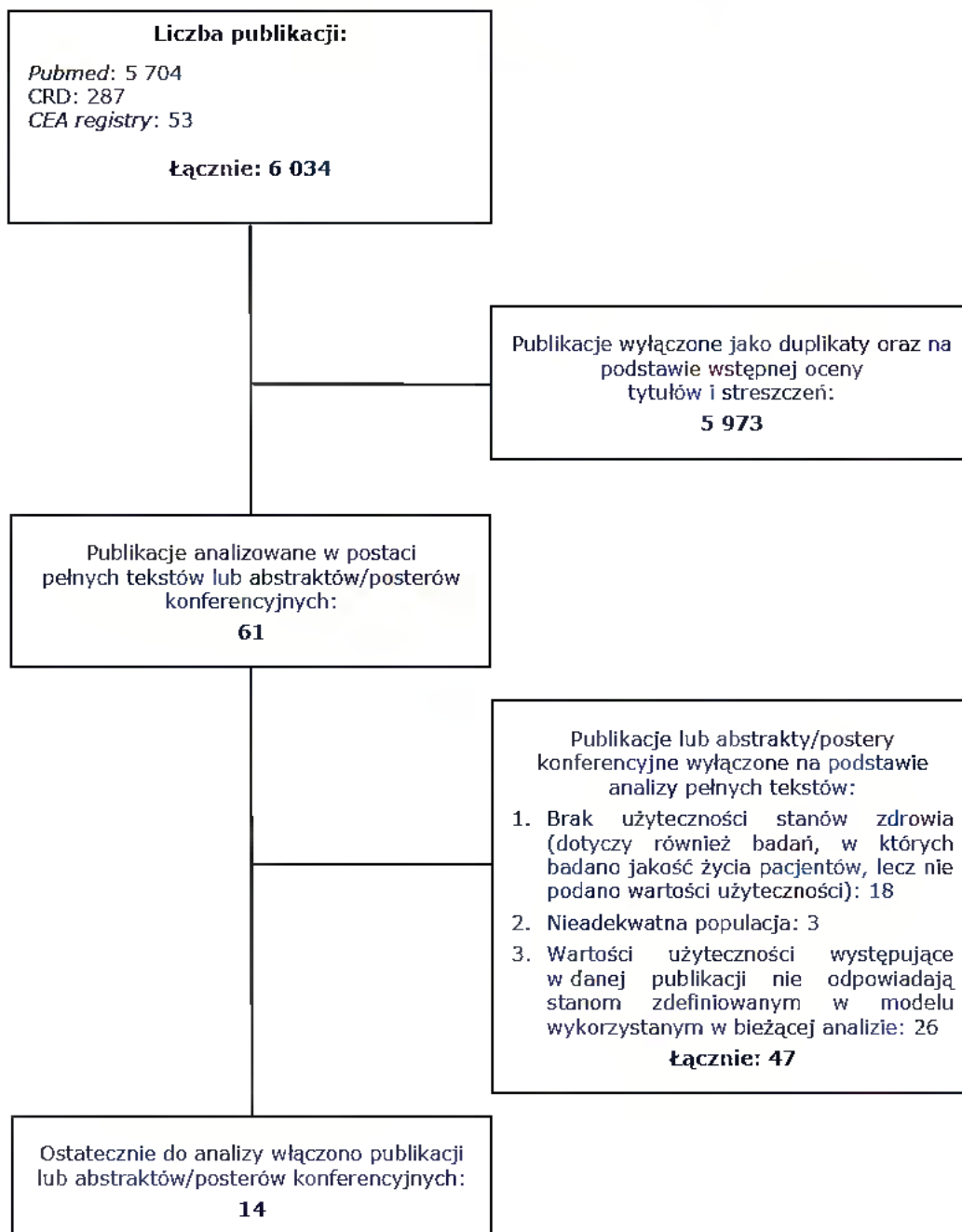
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników ( <i>utility weight</i> )
#1	colorectal cancer	226
#2	colon neoplasms	0
#3	colorectal neoplasm	12
#4	colonic neoplasm	11
#5	colon cancer	61
#6	colonic cancer	0
#7	#15 AND #43	310

W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* zidentyfikowano 310 wartości użyteczności pacjentów z rakiem jelita grubego znajdujących się w 53 publikacjach.

### 5.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

**Wykres 10**  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



## 5.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

**Tabela 60**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	bevacizumab	8 279
#2	Avastin	8 362
#3	Genetech brand of bevacizumab	8 279
#4	((#1) OR #2) OR #3	8 362
#5	„colorectal neoplasms”[Mesh]	139 204
#6	colon neoplasms	98 447
#7	colorectal neoplasm	148 033
#8	colonic neoplasm	73 554
#9	neoplasm of the large intestine	25 350
#10	colorectal tumor	151 147
#11	colon tumor	92516
#12	colonic tumors	99 229
#13	colorectal carcinoma	149 393
#14	colon carcinomas	33 452
#15	colonic carcinomas	43 981
#16	colorectal cancer	157 232
#17	colon cancer	103 356
#18	colonic cancer	75 945
#19	(((((((((((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18	198 209
#20	(#4) AND #19	1 783
#21	(#4) AND #19 Filters: Humans	1 535



**Tabela 61**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	bevacizumab	692
#2	Avastin	121
#3	Genetech brand of bevacizumab	0
#4	((#1) OR #2) OR #3	717
#5	#4 AND "Economic Evaluations" AND "Technology Assessments"	77

**Tabela 62**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	bevacizumab	27 996
#2	Avastin	7 048
#3	Genetech brand of bevacizumab	0
#4	((#1) OR #2) OR #3	28 021
#5	'colorectal neoplasms'	2 537
#6	'colon neoplasms'	1 836
#7	'colorectal neoplasm'	690
#8	'colonic neoplasm'	250
#9	'neoplasm of the large intestine'	5
#10	'colorectal tumor'	17 407
#11	'colon tumor'	196 278
#12	'colorectal carcinoma'	22 186
#13	'colon carcinomas'	1 432
#14	'colonic carcinomas'	438
#15	'colorectal cancer'	98 491
#16	'colon cancer'	158 034
#17	'colonic cancer'	2 825
#18	(((((#5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17)	208 367
#19	(#4) AND #18	7 980
#20	#4 AND #18 AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	1 194

**Tabela 63**

**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	bevacizumab	175
#2	Avastin	37
#3	Genetech brand of bevacizumab	0
#4	((#1) OR #2) OR #3	178
#5	#4 IN NHSEED, HTA	90

**Tabela 64**

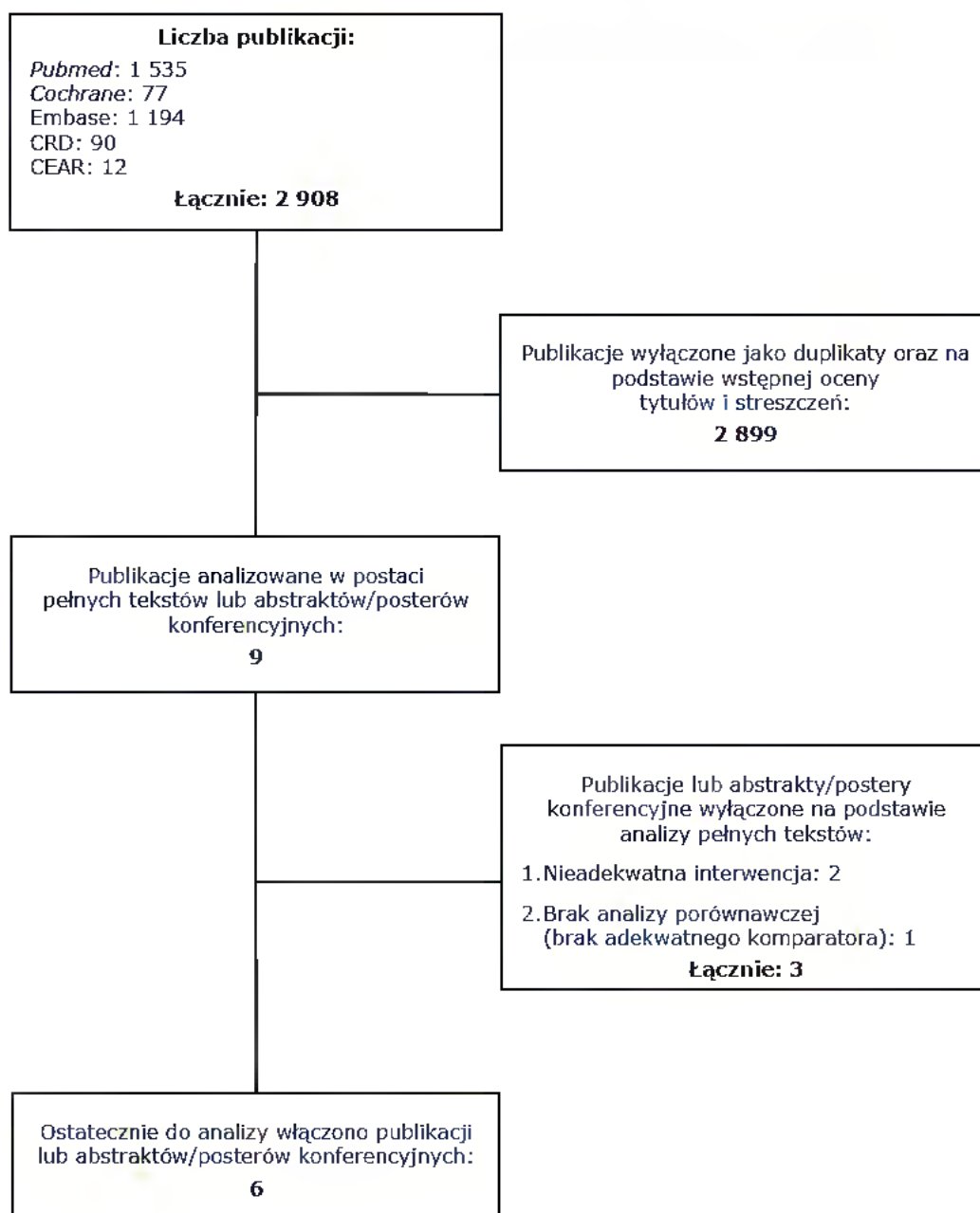
**Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR (data wyszukiwania 19.08.2013 r.)**

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	bevacizumab	11
#2	Avastin	1
#3	#1 AND #2	12

### 5.6.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Wykres 11**  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



### 5.6.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 65

Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Publikacja	Populacja /interwencje	Technika analityczna /horizont czasowy /dyskontowanie	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne /użyteczności	Wyniki
Lee 2012 [38]	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia) /B+FOLFIRI FOLFIRI	CEA (AUC model) /dożywni horyzont czasowy (8 lat) /5% dla kosztów i efektów	Korea Południowa /Korean won, KRW (1 KRW = US \$0,000887822) /płatnika publicznego	Koszty: leków, leczenia przeciwnowotworowego, stanu bez progresji choroby, stanu progresja choroby, działań niepożądaných stopnia 3 i 4.	Zyskane lata życia (LYG) /brak użyteczności	<b>LYG:</b> B+FOLFIRI: 2,398 FOLFIRI: 1,221 różnica: 1,177 <b>Koszty całkowite:</b> B+FOLFIRI: 56 537,20 KRW FOLFIRI: 15 460,77 KRW różnica: 41 076,43 KRW (\$ 36 469) <b>ICER: 34 884,55 KRW (\$ 30 971)</b>
Dranitsaris 2012 [15]	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia) /B+FOLFOX FOLFOX FOLFIRI – II rzut leczenia	CUA (model decyzyjny) /dożywni horyzont czasowy /brak dyskontowania	Hiszpania /€ /płatnika publicznego	Koszty: leków przeciwnowotworowych, materiałów do podawania leku, monitorowania i innych zasobów (np. badania laboratoryjne i diagnostyczne), opieki paliatywnej.	Lata życia skorygowane o jakość (QALY) /użyteczności dla 16 oszacowane na podstawie badania przeprowadzonego na próbie 24 respondentów (17 farmaceutów, 7 pielęgniarzek onkologicznych)	<b>Koszt całkowity na cykl</b> FOLFOX: 825 € FOLFIRI: 665 €  Dla korzyści 1,4 miesiąca przeżycia efektywnie kosztowa (z punktu widzenia płatnika publicznego) cena bewacyzumabu została oszacowana na 342 € za dawkę.

Publikacja	Populacja /interwencje	Technika analityczna /horizont czasowy /dyskontowanie	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne /użyteczności	Wyniki
<i>Dranitsaris 2010 [16]</i>	Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia) /B+FOLFOLFOX FOLFOLFOX FOLFIRI – II rzut leczenia	CUA (model decyzyjny) /dożywotni horzont czasowy /brak dyskontowania	Kanada  /dolar kanadyjski, \$CAD (1 \$CAD = 1 \$US)  /płatnika publicznego	Koszty: leków przeciwnowotworowych, materiałów do podawania leku, monitorowania i innych zasobów (np. badania laboratoryjne i diagnostyczne), opieki paliatywnej.	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)  /użyteczność dla 16 stanów zdrowia oszacowane na podstawie badania przeprowadzonego na próbie 24 plęgniarek onkologicznych	<b>Koszt całkowity na cykl</b> FOLFOLFOX: 2 121 \$CAD FOLFIRI: 684 \$CAD  Dla korzyści 1,4 miesiąca przeżycia efektywnie kosztowa (z punktu widzenia płatnika publicznego) cena bewacyzumabu została oszacowana na 830 \$CAD za dawkę
<i>Wong 2009 [63]</i>	Nowo zdiagnozowani pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami /Autorzy oceniali 9 strategii leczenia, natomiast w publikacji zostały zaprezentowane jedynie 4 strategie: <b>A:</b> 5-FU/LV w I rzucie, następnie leczenie wspomagające <b>C:</b> FOLFIRI w I rzucie, FOLFOX w II rzucie, następnie leczenie wspomagające <b>G:</b> FOLFOLFOX w I rzucie, FOLFOLFOX w II rzucie, cetuksymab w III rzucie, następnie leczenie wspomagające <b>I:</b> FOLFOLFOX+B w I rzucie, irynotekan w II rzucie, cetuksymab i irynotekan w III rzucie, następnie leczenie wspomagające	CEA (model Markova z mikrosymulacjami Monte Carlo)  /dożywotni horzont czasowy /3% dla kosztów i efektów	Stany Zjednoczone /\$  /płatnika publicznego (third-party payer)	Koszty uwzględnionych strategii leczenia oraz leczenia wspomagającego.	Zyskane lata życia (LYG)  /brak użyteczności	<b>Oczekiwanie miesiące życia</b> A: 47,4 C: 83,6 G: 105,2 I: 113,7  <b>Koszty całkowite:</b> A: 23 164 \$ C: 94 563 \$ G: 165 360 \$ I: 205 384 \$  <b>C versus A</b> Koszt inkrementalny: 57 689 \$ Efekt inkrementalny (tygodnie): 36,28 ICER [\$/tygodnie]: 1 968 \$ ICER [\$/lata]: <b>102 347 \$</b>  <b>G versus C</b> Koszt inkrementalny: 67 313 \$ Efekt inkrementalny (tygodnie): 21,54 ICER [\$/tygodnie]: 3 286 \$ ICER [\$/lata]: <b>170 896 \$</b>  <b>I versus G</b> Koszt inkrementalny: 44 388 \$ Efekt inkrementalny (tygodnie):



Publikacja	Populacja /interwencje	Technika analityczna /horyzont czasowy /dyskontowanie	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne /użyteczności	Wyniki
Tappenden 2007 [58]	Pacjenci z nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia) /B+IFL (irinotekan+FU/LV) IFL (irinotekan+FU/LV) B+5-FU/LV 5-FU/LV	CUA, CEA (model decyzyjny) /dożywni horyzont czasowy /brak informacji	Anglia i Walia /£ /płatnika publicznego (NHS)	Koszty: związane z lekami (nabycie, podanie), opieki diagnostycznej, wizyt zdrowotnej, hospitalizacji, BSC.	Zyskane lata życia (LYG); Lata życia skorygowane o jakość (QALY)  /Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 (Ramsey 2000 [49]); użyteczność w stanie „po progresji” – 0,60 (Petrou 1997 [47])	8,56 ICER [\$/tygodnie]: 4 675 \$ ICER [\$/lata]: 243 096 \$  <b>B+IFL versus IFL</b> LYG: B+IFL: 1,98; IFL: 1,57; różnica: 0,41 QALY: B+IFL: 1,44; IFL: 1,13; różnica: 0,31  Koszty całkowite: B+IFL: 43 140 £; IFL: 23 779 £; ICER: 46 853 £ ICUR: 62 857 £  <b>B+5-FU/LV versus 5-FU/LV</b> LYG: B+5-FU/LV: 1,59; 5-FU/LV: 1,41; różnica: 0,19 QALY: B+5-FU/LV: 1,19; 5-FU/LV: 1,01; różnica: 0,18  Koszty całkowite: B+5-FU/LV: 37 074 £; 5-FU/LV: 21 459 £; ICER: 84 396 £ ICUR: 88 436 £

Publikacja	Populacja /interwencje	Technika analityczna /horizont czasowy /dyskontowanie	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne /użyteczności	Wyniki
Tappenden 2007 HTA {57}	<p>Pacjent z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)</p> <p>/B+5-FU/FA 5-FU/FA B+IFL (Irynotekan+5-FU/FA) IFL (Irynotekan+5-FU/FA)</p>	<p>CEA (model Roche) /dożywni horyzont czasowy</p> <p>/3,5% dla kosztów i efektów</p>	<p>Anglia i Walia /£ /płatnika publicznego (NHS)</p>	<p>Koszty: związane z lekami (nabycie, podanie), wizyt w podstawowej opiece zdrowotnej, hospitalizacji, konsultacji, opieki paliatywnej, dodatkowe koszty związane z działaniami niepożądanymi</p>	<p>Zyskane lata życia (LYG); Lata żyda skorygowane o jakość (QALY)</p> <p>/ Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 (Smith 1993 [56]); użyteczność w stanie „po progresji” – 0,50 (Brown 1994 [10])</p>	<p><b>B+5-FU/FA versus 5-FU/FA</b> LYG: B+5-FU/FA: 1,92; 5-FU/FA: 1,57; różnica: 0,35 QALY: B+5-FU/FA: 1,26; 5-FU/FA: 0,95; różnica: 0,31</p> <p>Koszty całkowite: B+5-FU/FA: 51 465 £; 5-FU/FA: 33 409 £; ICER: <b>50 961 £</b> ICUR: <b>59 894 £</b></p> <p><b>B+IFL versus IFL</b> LYG: B+IFL: 1,938; IFL: 1,666; różnica: 0,272 QALY: B+IFL: 1,259; IFL: 1,039; różnica: 0,22</p> <p>Koszty całkowite: B+IFL: 57 530 £; IFL: 36 995 £; ICER: <b>75 506 £</b> ICUR: <b>93 128 £</b></p>
					<p>Zyskane lata życia (LYG); Lata żyda skorygowane o jakość (QALY)</p> <p>/ Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,95; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,58 (Petrou 1997 [47])</p>	<p><b>B+5-FU/FA versus 5-FU/FA</b> ICUR: <b>50 321 £</b></p> <p><b>B+IFL versus IFL</b> ICUR: <b>78 383 £</b></p>

Publikacja	Populacja /interwencje	Technika analityczna /horizont czasowy /dyskontowanie	Kraj /waluta /perspektywa	Składowe kosztów	Efekty zdrowotne /użyteczności	Wyniki
	<p>Pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (I rzut leczenia)</p> <p>/Autorzy rozważyli dwa modele:</p> <p><b>Model I:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla interwencji I rzut: B+IFL</li> <li>II rzut: O+5-FU/FA</li> <li>III rzut: MC+5-FU</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla komparatora I rzut: IFL</li> <li>II rzut: O+5-FU/FA</li> <li>III rzut: MC+5-FU</li> </ul> <p><b>Model II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla interwencji I rzut: B+5-FU/FA</li> <li>II rzut: O+5-FU/FA</li> <li>III rzut: MC+5-FU</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla komparatora I rzut: 5-FU/FA</li> <li>II rzut: O+5-FU/FA</li> <li>III rzut: MC+5-FU</li> </ul>	<p>CEA (model niezależnej grupy oceniającej)</p> <p>/krótki horzont czasowy-96 tygodni</p> <p>/nie uwzględnione w modelach</p>	<p>Wielka Brytania</p> <p>/£</p> <p>/płatnika publicznego (NHS)</p>	<p>Koszty: nabycia leków, apteczne, materiałów do podania leku, zasobów szpitalnych, dodatkowych leków i wizyt szpitalnych z powodu działań niepożądanych, testów diagnostycznych i konsultacji, podstawowej opieki zdrowotnej, leczenia</p> <p>podtrzymującego.</p>	<p>Zyskane lata życia (LYG);</p> <p>Lata życia skorygowane o jakość (QALY)</p> <p>/Użyteczność w stanie „przed progresją” – 0,80 (Ramsey 2000 [49]);</p> <p>użyteczność w stanie „po progresji” – 0,60</p>	<p><b>Model I</b></p> <p><b>B+IFL versus IFL</b></p> <p>LYG: B+IFL: 1,98; IFL: 1,57; różnica: 0,41</p> <p>QALY: B+IFL: 1,44; IFL: 1,13; różnica: 0,31</p> <p>Koszty całkowite: B+IFL: 43 006,57£; IFL: 23 645,84 £;</p> <p>ICER: 46 853,48 £</p> <p>ICUR: 62 857,10 £</p> <p><b>Model II</b></p> <p><b>B+5-FU/FA versus 5-FU/FA</b></p> <p>LYG: B+5-FU/LV: 1,59; 5-FU/LV: 1,41; różnica: 0,19</p> <p>QALY: B+5-FU/LV: 1,19; 5-FU/LV: 1,01; różnica: 0,18</p> <p>Koszty całkowite: B+5-FU/FA: 37 113,45 £; 5-FU/FA: 21 459,35 £;</p> <p>ICER: 84 607,43 £</p> <p>ICUR: 88 657,67 £</p>

B - bewacyzumab; IFL - irynotekan+fluorouracyl+leukoworyna; 5-FU/FA - 5-fluorouracyl+ kwas folinowy (znany również jako 5-FU/LV); FU - fluorouracyl; LV - leukoworyna; 5-FU - 5-fluorouracyl; NHS - National Health Service; BSC - najlepsze leczenie wspomagające (ang. Best Supportive Care); FOLFIRI - 5-fluorouracyl+leukoworyna+irinotekan; FOLFOX - 5-fluorouracyl+leukoworyna+oksaliplatyna; AUC - ang. area under the curve; O - oksaliplatyna; MC - mitomycyna C

## 5.7. Wyniki analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników koszt/efekt (CUR)

Tabela 66  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytu netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml	0,4 g/ 16ml
<b>Perspektywa NFZ</b>							
Stan podstawowy	█	1,51	85 919,26	1,09	█	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	77 226,41	1,09	█	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	86 703,97	1,09	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	66 043,08	0,83	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	98 147,17	1,38	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	87 989,36	1,05	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	81 514,50	1,14	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	89 072,90	1,12	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	86 119,82	1,09	█	█	█
HR PFS metodą dIC	█	1,51	85 746,40	1,09	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyle 2013 [30])	█	1,76	85 919,26	1,27	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	85 919,26	1,27	█	█	█

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytku netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml	0,4 g/ 16ml
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	85 919,26	0,95	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	87 908,25	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	85 919,26	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	85 919,26	1,08	█	█	█
Horyzont czasowy 3 lata	█	1,42	85 697,18	1,08	█	█	█
Perspektywa wspólna							
<b>Stan podstawowy</b>	█	<b>1,51</b>	<b>86 038,67</b>	<b>1,09</b>	█	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	77 345,82	1,09	█	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	86 823,38	1,09	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	66 129,93	0,83	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	98 302,07	1,38	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	88 108,77	1,05	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	81 633,92	1,14	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibull'a	█	1,58	89 195,69	1,12	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibull'a	█	1,51	86 239,23	1,09	█	█	█
HR PFS metodą dIC	█	1,51	85 865,81	1,09	█	█	█



Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytku netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml 0,4 g/ 16ml
Alternatywne wartości użyteczności (Hoye 2013 [30])	█	1,76	86 038,67	1,27	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	86 038,67	1,27	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	86 038,67	0,95	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	88 032,39	1,12	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	86 038,67	1,12	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	86 038,67	1,08	█	█
Horyzont czasowy 3 lata	█	1,42	85 815,08	1,08	█	█

\* w stosunku do stanu podstawowego

**Tabela 67**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR (z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytku netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]	
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml 0,4 g/ 16ml
<b>Perspektywa NFZ</b>						
<b>Stan podstawowy</b>	█	<b>1,51</b>	<b>65 538,32</b>	<b>1,09</b>	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	60 414,83	1,09	█	█
Maksymalna masa ciała	█	1,51	66 000,05	1,09	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	52 249,76	0,83	█	█

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytku netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml	0,4 g/ 16ml
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	73 846,46	1,38	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	64 654,15	1,05	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	65 630,48	1,14	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	67 649,30	1,12	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	65 810,73	1,09	█	█	█
HR PFS metodą dIC	█	1,51	65 572,01	1,09	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyte 2013 [30])	█	1,76	65 538,32	1,27	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	65 538,32	1,27	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	65 538,32	0,95	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 10% dla efektów	█	1,57	66 932,87	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 10% dla efektów	█	1,57	65 538,32	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	65 538,32	1,08	█	█	█
Horyzont czasowy 3 lata	█	1,42	65 316,25	1,08	█	█	█
Perspektywa wspólna							
Stan podstawowy	█	1,51	65 657,73	1,09	█	█	█
Minimalna masa ciała	█	1,51	60 534,24	1,09	█	█	█

Parametr	B+FOLFIRI		FOLFIRI		Cena zbytku netto leku Avastin® przy, której CUR nie jest wyższy od CUR dla FOLFIRI [PLN]		
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	mg	0,1 g/ 4ml	0,4 g/ 16ml
Maksymalna masa ciała	█	1,51	66 119,47	1,09	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	52 336,61	0,83	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla OS	█	1,51	74 001,36	1,38	█	█	█
Minimalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	64 773,56	1,05	█	█	█
Maksymalna wartość z przedziału ufności HR dla PFS	█	1,51	65 749,89	1,14	█	█	█
OS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,58	67 772,09	1,12	█	█	█
PFS B+FOLFIRI rozkład Weibulla	█	1,51	65 930,15	1,09	█	█	█
HR PFS metodą DIC	█	1,51	65 691,42	1,09	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Hoyte 2013 [30])	█	1,76	65 657,73	1,27	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Farkkila 2013 [18])	█	1,77	65 657,73	1,27	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności (Blank 2010 [9])	█	1,31	65 657,73	0,95	█	█	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	67 057,02	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	1,57	65 657,73	1,12	█	█	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	1,49	65 657,73	1,08	█	█	█
Horyzont czasowy 3 lata	█	1,42	65 434,14	1,08	█	█	█

\* w stosunku do stanu podstawowego

## 6. SPIS TABEL

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją bewacyzumabu w leczeniu mCRC.....	17
Tabela 2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS) - wynik porównania pośredniego, B + FOLFIRI vs FOLFIRI .....	21
Tabela 3 Kalkulacja ceny hurtowej produktu leczniczego Avastin® .....	25
Tabela 4 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Avastin® w ramach programu lekowego .....	26
Tabela 5 Kalkulacja kosztów bewacyzumabu .....	26
Tabela 6 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FOLFIRI .....	27
Tabela 7 Dawkowanie schematu FOLFIRI.....	27
Tabela 8 Koszt schematu FOLFIRI w przeliczeniu na cykl 2 tygodniowy.....	28
Tabela 9 Koszt schematu B+FOLFIRI w przeliczeniu na 1 pacjenta .....	28
Tabela 10 Koszt jednostkowy podania chemioterapii .....	29
Tabela 11 Koszty podania chemioterapii przypadające na cykl.....	29
Tabela 12 Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem bewacyzumabu.....	30
Tabela 13 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii.....	31
Tabela 14 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu $\geq 3$ .....	32
Tabela 15 Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone szpitalnie .....	32
Tabela 16 Koszty leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych.....	33
Tabela 17 Koszty świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie – zdarzenia niepożądane leczone objawowo .....	33
Tabela 18 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia $\geq 3$ przypadający na jednego pacjenta.....	33
Tabela 19 Koszty wybranych leków przeciwbólowych .....	35
Tabela 20 Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego .....	35
Tabela 21 Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia.....	36
Tabela 22 Koszty jednostkowe wyrobów medycznych – worki stomijne .....	37
Tabela 23 Zestawienie średnich tygodniowych kosztów BSC.....	37
Tabela 24 Koszt jednostkowy octanu megestrolu .....	38
Tabela 25 Koszt terapii po progresji (leczenie CACS) .....	38
Tabela 26 Częstość stosowania schematu B+FOLFOX oraz FOLFOX w II linii leczenia po leczeniu FOLFIRI w ramach I linii.....	39
Tabela 27 Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematu FOLFOX-4 .....	40
Tabela 28 Schematy chemioterapii II linii uwzględnione w analizie .....	40
Tabela 29 Koszt schematu B+FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4 w przeliczeniu na cykl (2 tygodniowy) .....	41
Tabela 30 Koszt jednostkowy podania chemioterapii w II linii leczenia .....	41
Tabela 31 Koszty podania chemioterapii II linii przypadające na cykl leczenia .....	42
Tabela 32 Łączne koszty II linii chemioterapii przypadające na 2-tygodniowy cykl leczenia.....	42
Tabela 33 Koszty jednostkowe świadczeń po zakończeniu podstawowej chemioterapii .....	43
Tabela 34 Koszty monitorowania chorych po progresji choroby .....	43

Tabela 35 Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej .....	43
Tabela 36 Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek mężczyzn.....	44
Tabela 37 Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do krzywych <i>Kapłana-Meiera</i> dla schematu B+FOLFIRI.....	45
Tabela 38 Zestawienie najczęściej wykorzystywanych użyteczności stanów zdrowia mCRC .....	47
Tabela 39 Zestawienie użyteczności stanów zdrowia mCRC wykorzystanych w analizie wrażliwości .....	48
Tabela 40 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności .....	48
Tabela 41 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe .....	49
Tabela 42 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla dożywotniego horyzontu czasowego .....	50
Tabela 43 Zestawienie kosztów dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI dla dożywotniego horyzontu czasowego .....	51
Tabela 44 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS).....	53
Tabela 45 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: B+FOLFIRI vs FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS).....	54
Tabela 46 Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.....	56
Tabela 47 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania B+FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS) .....	60
Tabela 48 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania B+FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS).....	64
Tabela 49 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS) .....	70
Tabela 50 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (z uwzględnieniem RSS) .....	72
Tabela 51 Wyniki badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej w Polsce [66].....	79
Tabela 52 Kalkulacja średniej powierzchni ciała.....	80
Tabela 53 Kalkulacja średniej liczby cykli uwzględnionych chemioterapii przypadająca na pacjenta .....	80
Tabela 54 Refundowane preparaty zawierające irynotekan, fluorouracyl, kwas folinowy oraz oksaliplatinę .....	81
Tabela 55 Refundowane leki stosowane w leczeniu uwzględnionych zdarzeń niepożądanych (loperamid, ondansetron) oraz leczeniu po progresji (megestrol).....	85
Tabela 56 Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory.....	86
Tabela 57 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 13.08.2013 r.) .....	90
Tabela 58 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 13.08.2013 r.) .....	92
Tabela 59 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> - <i>utility weight</i> (data wyszukiwania 13.08.2013 r.).....	93
Tabela 60 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.).....	95

---

Tabela 61 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.) .....	96
Tabela 62 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.) .....	96
Tabela 63 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 19.08.2013 r.) .....	97
Tabela 64 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEAR</i> (data wyszukiwania 19.08.2013 r.) .....	97
Tabela 65 Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu I rzutu raka jelita grubego z przerzutami .....	99
Tabela 66 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR (bez uwzględnienia RSS) .....	104
Tabela 67 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w odniesieniu do współczynników CUR (z uwzględnieniem RSS) .....	106



## 7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Przeżycie całkowite – krzywa <i>Kapłana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne - B+FOLFIRI, FOLFIRI.....	46
Wykres 2 Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywa <i>Kapłana-Meiera</i> i dopasowane krzywe parametryczne - B+FOLFIRI, FOLFIRI.....	46
Wykres 3 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z mCRC dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI .....	52
Wykres 4 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ	58
Wykres 5 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna .....	59
Wykres 6 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ	67
Wykres 7 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna .....	68
Wykres 8 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI (bez uwzględnienia RSS) .....	71
Wykres 9 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA (z uwzględnieniem RSS).....	73
Wykres 10 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności .....	94
Wykres 11 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne..	98

---

## 8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Struktura modelu Markowa .....	18
Rysunek 2 Schemat obrazujący sieć badań (wraz z przejściami) włączonych do MTC .....	21

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (ostatni dostęp 06.09.2013 r.): [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_41\\_11\\_2008\\_bewacyzumab\\_Avastin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_41_11_2008_bewacyzumab_Avastin.pdf)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/stanowisko\\_RK\\_8\\_3\\_2010\\_bewacyzumab\\_Avastin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/stanowisko_RK_8_3_2010_bewacyzumab_Avastin.pdf)
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Rekomendacja nr 5/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/R\\_5\\_2010\\_Avastin\\_SRK\\_8\\_3\\_2010.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/R_5_2010_Avastin_SRK_8_3_2010.pdf)
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego*, [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R\\_57\\_2011\\_Avastin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf)
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Informacja w sprawie obowiązującej wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
7. ATC/DDD Index 2013. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (ostatni dostęp 06.09.2013 r.). [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
8. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
9. Blank P.R., Moch H., Szucs T.D., Schwenkglenks M. *KRAS and BRAF Mutation Analysis in Metastatic Colorectal Cancer: a Cost-Effectiveness Analysis From a Swiss Perspective*. *Clinical Cancer Research* 2011, 17(19), 6338-6346.
10. Brown M.L., Nayfield S.G., Shibley L.M. *Adjuvant therapy for Stage III colon cancer: economics return to research and cost-effectiveness of treatment*. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:424-30.
11. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Avastin® (bewacyzumab), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.

12. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Megastril® (octan megestrolu)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Megastril\\_zawiesina\\_doustna.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Megastril_zawiesina_doustna.pdf)
13. Ciałkowska-Rysz A., Leppert W. *Medycyna paliatywna. Onkologia*. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Red. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Wydawnictwo Via Medica, wyd. II popr. i uzupeł. 2004: s.87-96.
14. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. *Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory*. Onkol.Prak. Klin. 2009;5,2;55-68.
15. Dranitsaris G., Ortega A., Lubbe M.S., Truter I. *A pharmacoeconomic modeling approach to estimate a value-based price for new oncology drugs in Europe*. J Oncol Pharm Pract 2012, 18: 57-67.
16. Dranitsaris G., Truter I., Lubbe M.S. *The application of pharmacoeconomic modelling to estimate a value-based price for new cancer drugs*. Journal of Evaluation in Clinical Practice 2010, ISSN 1356-1294.
17. *European Medicines Agency (EMA)*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf)
18. Farkkila N., Sintonen H., Saarto T., et al. *Health-related quality of life in colorectal cancer*. Colorectal Dis 2013 (abstrakt).
19. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E., et al. *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study*. J Clin Oncol. 2007 Oct 20; 25(30):4779-86.
20. Fuchs C.S., Marshall J., Barrueco J. *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Updated results from the BICC-C study*. Journal of Clinical Oncology 2008, 26: 689-690.
21. Garbacka M., Kopel J., Mółka M., Pieniążek I., Walczak J. *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w I linii leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza wpływu na system ochrony zdrowia*. Kraków 2013: Instytut Arcana (praca niepublikowana)
22. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., et al. *Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200*. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
23. Gomułka-Piłat A., Ślęzak B., Pieniążek I., Walczak J. *Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2013: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
24. Grothey A., Sargent D., Goldberg RM., Schmoll HJ. *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1209-14.
25. Guan Z.Z., Xu J.M., Luo R.C., et al. *Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer:A randomized phase iii artist trial*. Chin J Cancer 2011, 30: 682-689 (ARTIST).
26. HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_834628/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-qui-se-lie-au-vegf-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834628/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-qui-se-lie-au-vegf-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=2)

27. Hedden L., Kennecke H, Villa D. *Incremental cost-effectiveness of the pre- and post-bevacizumab eras of metastatic colorectal cancer therapy in British Columbia, Canada*. European Journal of Cancer 2012, 48(13):1969-76.
28. Herman R., Reguła J., Pałucki J., i inni. *Rak okrężnicy*. W: Potemski P., Polkowski W. (red) Nowotwory układu pokarmowego. 2013.
29. Hilgier M. *Leczenie bólu w chorobie nowotworowej*. Przew Lek 2006; 4: 36-49.
30. Hoyle M., Crathorne L., Peters J., et al. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model*. Health Technol Assess 2013, 17: 1-237.
31. Howard D.H., Kauh J., Lipscomb J. *The value of new chemotherapeutic agents for metastatic colorectal cancer*. Arch Intern Med 2010, 170: 537-542.
32. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al. *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. The New England journal of medicine 2004, 350: 2335-2342.
33. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 10.08.2014 r.). <http://www.nfz.gov.pl/>
34. Knopf K., Iqbal S.U., Thompson S.F. *Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)*. J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 559): <http://meetinglibrary.asco.org/content/106060-133>
35. Krajowa Baza Danych Nowotworowych – Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://85.128.14.124/krn/>
36. Krzakowski M. *Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym*. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2005, Tom 1, nr 1, 27-39.
37. Krzemieniecki K., Deptała A. *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, tom 5, nr 1, 16-19.
38. Lee E.K., Revil C., Ngoh C.A., Lister J., Kwon J.M., Park M.H. et al. *Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea*. Clin Ther 2012, 34: 1408-1419.
39. Modlińska A., Wyszadko A. *Zespół wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej z uwzględnieniem leczenia octanem megestrolu*. Medycyna Paliatywna 2012; 2: 67-74.
40. NICE technology appraisal guidance 212. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer*. <http://www.nice.org.uk/guidance/TA212> (ostatni dostęp 06.09.2013).
41. NICE technology appraisal guidance 118. *Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer* [www.nice.org.uk/ta118](http://www.nice.org.uk/ta118) (ostatni dostęp 06.09.2013).
42. Nowaczyk P., Połom K. *Objawy kliniczne raka jelita grubego a stopień zaawansowania nowotworu*. Farmacja współczesna 2011; 4: 103-108.
43. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.



44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
45. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011, Monitor Polski, Rok 2013, poz. 880]
46. PBAC 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-iul08-positive>
47. Petrou S., Campbell N. *Stabilisation in colorectal cancer*. Int J Palliative Nur 1997; 3(5):275–80 (abstrakt).
48. Projekt programu lekowego: „Bewacyzumab. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę Roche Polska Sp. z o.o.).
49. Ramsey S.D., Andersen M.R., Etzioni R., et al. *Quality of life in survivors of colorectal carcinoma*. Cancer 2000; 88(6): 1294–303.
50. Ramsey S.D., Berry K., Moinpour C., et al. *Quality of Life in Long Term Survivors of Colorectal Cancer*. Am. J. Gastroenterol. 2002, 97, 1228-1234.
51. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
52. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/bevacizumab\\_Avastin\\_FINAL\\_May\\_2008\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/bevacizumab_Avastin_FINAL_May_2008_for_website.pdf) (dostęp 06.09.2013)
53. Shiroya T., Nishioka, Norman S. *Cost-effectiveness of adjuvant FOLFOX therapy for stage III colon cancer in Japan based on the MOSAIC trial*. Value Health 2012; 15(2): 255-60 (abstrakt).
54. Shiroya T., Fukuda T., Tsutani K. *Out-of-pocket payment and cost-effectiveness of XELOX and XELOX plus bevacizumab therapy: from the perspective of metastatic colorectal cancer patients in Japan*. Int J Clin Oncol 2010, 15: 256-262.
55. Shiroya T., Fukuda T., Shimosuma K., et al. *Cost-effectiveness analysis of capecitabine compared with bolus 5-fluorouracil/l-leucovorin for the adjuvant treatment of colon cancer in Japan*. Pharmacoeconomics 2009, 27: 597-608.
56. Smith R.D., Hall J., Gurney H. *A cost-utility approach to the use of 5-fluorouracil and levamisole as adjuvant chemotherapy for Dukes' C colonic carcinoma*. Med J Aust 1993; 158:319–22 (abstrakt).
57. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. *Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer*. Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 12.
58. Tappenden P., Jones R., Paisley S., Carroll C. *The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales*. Eur J Cancer 2007, 43: 2487-2494.
59. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. (Tabela IV.3.2 Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe)).
60. 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 późn. zm.



61. Welch S., Kocha W. *The Role of Bevacizumab (Avastin®) Combined With Chemotherapy*. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13998>
62. Wiraszka GR. *Problemy funkcjonowania chorych z kolostomią wytworzoną po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego na podstawie badań HRQOL*. *Problemy Pielęgniarstwa* 2007, 15(1).
63. Wong Y.N., Meropol N.J., Speier W., Sargent D., Goldberg R.M., Beck J.R. *Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer*. *Cancer* 2009, 115: 2081-2091.
64. World Health Organization (WHO). Cancer. WHO's pain ladder: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html>
65. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 06.09.2013 r.): [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html)
66. Wyniki badania ankietowego dotyczące szacowania populacji, określenia praktyki klinicznej oraz udziałów w rynku dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce – czerwiec 2013. Ankieta przeprowadzona na zlecenie *Roche Polska Sp. z o. o.*
67. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Ankieta z udziałem ankierów wywiady bezpośrednie. Wrzesień 2006. [http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_raport.pdf](http://estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf)
68. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom I. Pod redakcją Krzakowski M., Warzocha K., i inni; str. 179-209.
69. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 37/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych”).
70. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”).
71. Załącznik do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
72. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 50/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”).
73. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 37/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lipca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
74. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
75. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”).

76. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia”).
77. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
78. Załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
79. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
80. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna – „Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”.
81. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
82. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
83. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
84. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).