

**TEMSYROLIMUS W LECZENIU  
ZAAWANSOWANEGO RAKA  
NERKOWOKOMÓRKOWEGO  
U CHORYCH NIELECZONYCH  
z NIEKORZYSTNYM ROKOWANIEM**

**ANALIZA EKONOMICZNA**

Wersja 1.2



Warszawa, 20 grudnia 2012

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Dyskontowanie .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....</b>	<b>14</b>
6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ...	14
6.2. Strategia wyszukiwania .....	15
6.3. Selekcja badań.....	15
6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy.....	16
6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	17
<b>7. Ocena efektów zdrowotnych .....</b>	<b>18</b>
7.1. Skuteczność kliniczna .....	18
7.2. Profil bezpieczeństwa .....	20
7.3. Badanie jakości życia .....	21
7.3.1. Kalkulacja jakości życia .....	22
<b>8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych .....</b>	<b>24</b>
8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	24
8.2. Strategia wyszukiwania .....	25
8.3. Selekcja badań.....	25
8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	26
8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	26

<b>9. Technika analityczna.....</b>	<b>28</b>
<b>10. Ocena kosztów .....</b>	<b>29</b>
10.1. Koszt leku.....	29
10.2. Koszt podania leku.....	32
10.3. Koszt monitorowania leczenia.....	35
10.4. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	36
10.5. Koszty związane z opieką paliatywną.....	42
10.6. Podsumowanie kosztów różniących oceniane technologie.....	46
<b>11. Modelowanie.....</b>	<b>48</b>
11.1. Założenia i dane wejściowe.....	49
<b>12. Przedstawienie wyników.....</b>	<b>52</b>
12.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	52
12.2. Analiza kosztów-efektywności.....	54
<b>13. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>56</b>
13.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	57
[REDACTED].....	58
[REDACTED].....	61
13.2. Ocena niepewności wyników.....	65
13.2.4. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla parametru ICUR.....	65
13.2.5. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla parametru ICER.....	67
<b>14. Analiza progowa .....</b>	<b>69</b>
<b>15. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową.....</b>	<b>73</b>
<b>16. Ograniczenia .....</b>	<b>74</b>
<b>17. Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>18. Dyskusja.....</b>	<b>75</b>
<b>19. Załączniki .....</b>	<b>80</b>
19.1. Niekorzystne rokowanie - definicja.....	80

19.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla perspektywy płatnika publicznego .....	80
19.3. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych.....	83
19.4. Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	87
19.5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego .....	88
<b>20. Spis tabel.....</b>	<b>90</b>
<b>21. Spis rysunków .....</b>	<b>95</b>
<b>22. Bibliografia.....</b>	<b>97</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dawka dzienna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – korzyść kliniczna, definiowana jako proporcja pacjentów z chorobą stabilną przez co najmniej 24 tygodnie lub jako odpowiedź na leczenie, a także czas do niepowodzenia leczenia
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTC	ang. <i>Common Toxicity Criteria</i> – wspólne kryteria toksyczności
DN	działania niepożądane
EAPC	ang. <i>European Association for Palliative Care</i> – Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynniki stymulujący wzrost kolonii granulocytów
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
j.m.	jednostki międzynarodowe
LYG	ang. <i>life year gained</i> – zyskane lata życia
mc	miesiąc
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie, definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PenTAG	ang. <i>Peninsula Technology Assessment Group</i> – grupa sporządzająca raporty dotyczące oceny technologii medycznych

Skrót	Objaśnienie
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
Q-TWiST	ang. <i>quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment</i> – skorygowany o jakość czas życia bez progresji choroby lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem, przeliczalny na QALY
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
RCC	ang. <i>renal-cell cancer</i> – rak nerkowokomórkowy
REL	ang. <i>relapse</i> – okres od progresji choroby do zgonu lub do czasu zakończenia zbierania danych z badania
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> – instrumenty dzielenia ryzyka
TOX	ang. <i>toxicity</i> – czas, w którym występowało u chorego co najmniej jedno ciężkie lub zagrażające życiu działanie niepożądane (działanie niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia) i jednocześnie nie występowała progresja choroby
TTF	ang. <i>time to treatment failure</i> – czas do niepowodzenia leczenia
TwIST	ang. <i>time without symptoms or toxicity</i> – długość przeżycia bez progresji choroby i ciężkich działań niepożądanych
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania temsyrolimusu - nazwa handlowa Torisel® -w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - RCC (ang. *renal cell carcinoma*) u chorych nieleczonych (w pierwszej linii chemioterapii) o niekorzystnym rokowaniu, w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

Ocenę opłacalności temsyrolimusu w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono względem komparatora odzwierciedlającego aktualną praktykę kliniczną w Polsce, którym jest interferon alfa. Odnosząc się do przeglądu systematycznego i odnalezionych badań, możliwe było porównanie temsyrolimusu względem jednego z podtypu tj. interferonu alfa-2a. Wyboru komparatora dokonano na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego oraz Analizy klinicznej*.

### METODYKA

W celu oceny opłacalności stosowania preparatu temsyrolimus względem komparatora, zastosowano:

- technikę analityczną kosztów-efektywności, w której za jednostkę efektu przyjęto czas całkowitego przeżycia chorych (OS, ang. *overall survival*);
- technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu przyjęto czas przeżycia skorygowany o jakość życia (QALY, ang. *quality adjusted life years*).

w analizie uwzględniono wyłącznie koszty różniące oceniane technologie, czyli te koszty, których wartości są inne w przypadku stosowania temsyrolimusu oraz interferonu alfa-2a. Do zdarzeń generujących koszty zaliczono: koszty leku, koszty związane z przyjmowaniem leku, koszty monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem badanych interwencji. Koszt całkowity



leczenia chorych z zaawansowanym RCC (ang. *renal cell carcinoma*) o niekorzystnym rokowaniu policzono jako sumę kosztów tych zdarzeń.

Zestaw danych wykorzystanych do wyznaczenia tych kosztów opracowano na podstawie: wycen punktowych świadczeń gwarantowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach leczenia szpitalnego, *Informatora o umowach NFZ*, wykazów leków oraz charakterystyk produktów leczniczych.

Efektywność kosztową leku temsyrolimus względem komparatora oceniono przy użyciu modelu, wykonanego w programie MS Excel 2010. W analizie przyjęto, że wszystkie różnicujące koszty terapii ujawniają się do końca życia chorych. Przyjęto dożywni horyzont czasowy. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (czyli płatnika publicznego) oraz z perspektywy poszerzonej uwzględniającej dodatkowo koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę (czyli pacjenta) –w obliczu bardzo niewielkich kosztów ponoszonych przez pacjenta, wyniki w obu perspektywach są bardzo zbliżone. [REDACTED]

## WYNIKI

w analizie dokonano porównania efektywności terapii temsyrolimusem względem interferonu alfa-2a. Wykonano obliczenia wraz z wyznaczeniem 95% przedziałów ufności na podstawie wielokierunkowej analizy wrażliwości. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania temsyrolimusu - nazwa handlowa Torisel® -w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u chorych nieleczonych (w pierwszej linii chemioterapii) o niekorzystnym rokowaniu, w *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

Niekorzystne rokowanie zostało zdefiniowane w *Analizie problemu decyzyjnego* [10], jako spełnienie co najmniej trzech z sześciu prognostycznych czynników ryzyka<sup>1</sup> (załącznik 19.1).

Ocenę opłacalności temsyrolimusu w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono względem komparatora odzwierciedlającego aktualną praktykę kliniczną w Polsce, którym jest interferon alfa. Odnosząc się do przeglądu systematycznego i odnalezionych badań, możliwe było porównanie temsyrolimusu względem jednego z podtypu tj. interferonu alfa-2a. Wyboru komparatora dokonano na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* oraz *Analizy klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano *de novo*, bazując na wynikach efektywności klinicznej, otrzymanych na podstawie systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, przeprowadzonego w ramach wykonanej analizy skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego RCC u chorych o niekorzystnym rokowaniu [10].

---

<sup>1</sup>z wyjątkiem pacjentów, u których stwierdzono przerzuty w organach oraz stężenie hemoglobinyw normie. W takiej sytuacji, aby pacjenta zakwalifikować do grupy wysokiego ryzyka, musi on mieć łącznie stwierdzone 4z 6 czynników rokowniczych.

### 3. Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (dalej nazywanego płatnikiem publicznym) – zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* [36] podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia;
- poszerzonej obejmującej oprócz perspektywy płatnika publicznego dodatkowo perspektywę świadczeniobiorcy (dalej nazywanego pacjentem).

Pacjent pokrywa jedynie znikomą część kosztów terapii, związanych z leczeniem działań niepożądanych terapii. Z tego względu wyniki w obu rozpatrywanych perspektywach będą do siebie bardzo zbliżone.

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być odpowiednio długi, aby możliwe było wykazanie różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz jej komparatorów. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Średnią długość czasu od rozpoczęcia I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu do zgonu określono na podstawie doniesień naukowych odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Ustalono, że dla interwencji o najwyższej skuteczności średnia długość tego czasu wynosi 10,8 miesiąca.

Ponieważ analizę przeprowadzono dla „typowego” pacjenta, na podstawie powyższych informacji określono, że wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem tego chorego ujawniają się w ciągu 10,8 miesiąca.

Na podstawie powyższych informacji określono, że dożywotni horyzont czasowy przyjęty w analizie ekonomicznej jest równy 10,8 miesiąca.

## 5. Dyskontowanie

Przyjęty dla omawianego problemu zdrowotnego horyzont czasowy krótszy niż 1 rok pozwala na określenie bieżących wartości uzyskiwanych rezultatów. W związku z tym w analizie nie przeprowadzono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

## 6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych, w modelu określono również jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. W tego względu w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych.

### 6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wcześniej nieleczeni farmakologicznie, o niekorzystnym rokowaniu;
- **metodyka:** badania pierwotne i wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, umożliwiającej porównanie jakości życia podczas terapii temsyrolimusem i interferonem lub porównanie jakości życia w zależności od stanu choroby.

**Kryteria wykluczenia badań:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

**6.2. Strategia wyszukiwania**

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano odpowiednie strategie wyszukiwania. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Medline, Embase i Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań zaprezentowano w załączniku (rozdział 19.3). Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do jej przeszukania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań zaprezentowano w załączniku (rozdział 19.4).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

**6.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazie dodatkowej (CEAR) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (JZ, GS). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na



wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale (rozdział 6.1).

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (rozdział 19.5).

#### **6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

w wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 3 135 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 22 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 24 publikacje do analizy pełnych tekstów oraz ich referencji. W związku z odnalezieniem dużej liczby badań oceniających jakość życia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, o niekorzystnym rokowaniu, wcześniej nieleczonych, w celu wybrania najlepszych danych, w kolejnym kroku przeprowadzona została kolejna selekcja badań. Kryteria selekcji oparto na wiarygodności tych publikacji oraz możliwości wykorzystania prezentowanych danych w modelowaniu, ze względu na ich spójność z punktami końcowym, prezentowanymi w *Analizie klinicznej* [11]. Zgodnie z wytycznymi AOTM, w analizie ekonomicznej należy dążyć do wyboru użyteczności, które w największym stopniu odpowiadają charakterystyce populacji docelowej [1]. Ponieważ odnaleziono wiarygodne badania (wykonane na dużej próbie chorych, z dobrze przedstawioną metodyką pomiaru jakości życia), oraz z uwagi na niepewność związaną z ewentualnym odczytywaniem danych z wykresu, w analizie ekonomicznej nie brano pod uwagę publikacji, w których dane zostały przedstawione wyłącznie na wykresie, w sposób niepełny lub stopień szczegółowości, w jakim przedstawiono metodykę był niedokładny.



Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów, pełnych tekstów oraz ich referencji ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych - *Zbrozek 2010* [43]. Publikacja została krótko scharakteryzowana w następnym rozdziale.

## 6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację, w której raportowano jakości życia chorych w analizowanym problemie zdrowotnym: *Zbrozek 2010*. Publikacja wchodzi w skład wielośrodkowego badania randomizowanego *Hudes 2007*, które zostało włączone i szczegółowo scharakteryzowane w *Analizie klinicznej* [11]. W badaniu porównywano skuteczność temsyrolimusu w dawce 25 mg, względem interferonu alfa-2a oraz względem temsyrolimusu w dawce 15 mg w skojarzeniu z interferonem alfa-2a.

W publikacji *Zbrozek 2010* wykorzystano wyniki pochodzące z wielośrodkowego badania randomizowanego *Hudes 2007* [17]. W badaniu wzięło udział łącznie 626 chorych, na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, o niekorzystnym rokowaniu. Dla wykonanych w badaniu *Hudes 2007* pomiarów jakości życia (mediana) przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) w publikacji *Zbrozek 2010* wykonano analizę Q-TWiST (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment*), która umożliwia przedstawienie użyteczności chorych przy rozbiciu parametru OS na następujące podokresy:

- TOX – okres, przed progresją choroby, w którym u chorego występują silne, lub zagrażające życiu działania niepożądane (stopnia 3 lub 4);
- REL – okres, który rozpoczyna się w momencie progresji i trwa aż do śmierci chorego lub zakończenia okresu obserwacji;
- TWiST – okres, w którym chorego nie można zakwalifikować do żadnego z dwóch powyżej wymienionych stanów.

Wskaźnik Q-TWiST przedstawia korzyści osiągnięte z zastosowania badanych interwencji, zaprezentowane w postaci przeżycia chorych skorygowanego o jakość życia (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 7.3.1).

Metodę pomiaru jakości życia, wartości użyteczności (ze względu podokresy terapii) oraz liczbę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Stany zdrowia i wartości funkcji użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na raka nerkowokomórkowego**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Okres pomiaru	Interwencja	Wartości użyteczności	Liczba pacjentów w badaniu	Błąd standardowy
Zbrozek 2010	EQ-5D	TOX	n/d	0,585	230	b/d
		REL	n/d	0,587	260	b/d
		TWiST	n/d	0,689	278	b/d

EQ-5D - ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach;

b/d – brak danych; n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Zaletą prezentowanego zestawu użyteczności jest ich bezpośrednio powiązanie z wynikami dotyczącymi skuteczności leczenia, które pochodzą z badania *Hudes 2007*.

## 7. Ocena efektów zdrowotnych

Do *Analizy klinicznej* włączono jedno badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu, stosowanego dożylnie, z interferonem alfa-2a podawanym podskórnie (*Hudes 2007* [17]) oraz 5 publikacji, które stanowią dodatkowe opracowania tego badania: *Bellmunt 2008*, *Yang 2010*, *Zbrozek 2010*, *DeSouza 2007*, *Lee 2012* [2, 41, 44, 9, 21]).

### 7.1. Skuteczność kliniczna

W publikacji *Hudes 2007* [17] brano pod uwagę następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival* – PFS);
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure* – TTF);
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate* – ORR);
- korzyść kliniczna (ang. *clinical benefit rate* – CBR) definiowana jako proporcja pacjentów z chorobą stabilną przez co najmniej 24 tygodnie lub jako odpowiedź na leczenie.

Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami kontrolną, a badaną, na korzyść temsyrolimusu, wykazano dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem ORR [10].

w dalszej części analizy wykorzystano efekty zdrowotne oceniane pod względem następujących punktów końcowych: lata życia skorygowane o jakość (QALY) i przeżycie całkowite (OS). Pierwszy z wymienionych punktów końcowych omówiono w rozdziale 7.3.

W publikacji *Hudes 2007* podano mediany przeżycia całkowitego (OS). Parametr OS był również analizowany w publikacji *Zbrozek 2010*. W badaniu *Zbrozek 2010* podano jednak wartości średnie dla przeżycia całkowitego, które w grupie chorych przyjmujących temsyrolimus wynoszą 10,8 miesiąca, natomiast w grupie otrzymujących interferon-alfa-2a 8,9 miesiąca. Przedział ufności dla tego parametru policzono na podstawie wartości  $p$  ( $p$ -value) podanej dla różnicy QALY pomiędzy rozważanymi interwencjami. Należy zauważyć, że parametr QALY jest iloczynem dwóch zmiennych losowych (tj. całkowitego przeżycia OS oraz wskaźnika użyteczności; patrz rozdział 7.3.1), a zatem zmienność QALY jest na pewno nie mniejsza niż zmienność samego parametru OS. Przyjęcie więc poziomu zmienności parametrów QALY jako poziomu zmienności parametru OS jest założeniem konserwatywnym i prowadzi do poszerzenia granic przedziału ufności. Jednakże nie ma innej możliwości wyznaczenia brakujących danych.

Wartości średnie OS, które wraz z wyznaczonymi 95-procentowymi przedziałami ufności przedstawiono w poniższej tabeli ( Tabela 2.).

**Tabela 2.**  
Średnie wartości OS wraz z 95% przedziałami ufności dla rozważanych interwencji

	OS (w miesiącach)		
	Wartość	95% CI	
		Dolna granica	Górna granica
<b>Temsirolimus</b>	10,8	10,0	11,6
<b>Interferon alfa-2a</b>	8,9	8,1	9,7
<b>Temsirolimus vs interferon alfa-2a</b>	1,9	0,7	3,1

CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności

Źródło: opracowanie własne

Należy zauważyć, że wartości średniego przeżycia całkowitego (OS) zostały policzone na danych cenzurowanych.

## 7.2. Profil bezpieczeństwa

Częstości występowania działań niepożądanych w grupie badanej i kontrolnej zostały określone na podstawie publikacji *Hudes 2007*. W analizie uwzględniono jedynie działania niepożądane występujące w stopniu 3. i 4.<sup>2</sup>, gdyż tylko tego typu zdarzenia wymagają leczenia. Częstość występowania różniących oceniane technologie działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. W grupie badanej oraz kontrolnej prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 3.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 u pacjentów przyjmujących temsirolimus lub interferon alfa-2a

Działanie niepożądane	Temsirolimus n (%)	Interferon alfa-2a n (%)
-----------------------	-----------------------	-----------------------------

<sup>2</sup> Zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych, działania w stopniu 1. i 2. są działaniami w stopniu łagodnym i umiarkowanym. Najczęściej nie wymagają one leczenia. Natomiast działania w stopniu 3. i 4., to działania w stopniu ciężkim i zagrażającym życiu lub zagrażające upośledzeniem. Wymagają one leczenia. Stopień 5 działań niepożądanych oznacza zgon (na podstawie: Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ, załącznik nr 6) [42].

<b>Astenia</b>	23 (11)	52 (26)
<b>Wysypka</b>	8 (4)	0 (0)
<b>Obrzęk obwodowy</b>	4 (2)	0 (0)
<b>Hiperglikemia</b>	23 (11)	4 (2)
<b>Leukopenia</b>	2 (1)	10 (5)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również publikację *Bellmunt 2008* [2], która przedstawia wyniki wyłącznie dla częstości występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio z przyjmowaniem badanych interwencji (w ocenie badaczy). Warto również zauważyć, że działania niepożądane związane z samą chorobą (objawy choroby) stanowią zdarzenia różniące porównywane technologie medyczne. W związku z powyższym w analizie uwzględniono dane oceniające występowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych (dane z badania *Hudes 2007*).

### 7.3. Badanie jakości życia

Ocena jakości życia chorych na zaawansowanego RCC o niekorzystnym rokowaniu została przedstawiona w publikacji *Zbrozek 2010* [43]. Wyniki dla parametru QALY (ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość), prezentowane w wymienionym opracowaniu, jako wskaźnik Q-TWiST (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment*), dotyczą populacji z badania klinicznego *Hudes 2007*. Kalkulacja QALY została przeprowadzona na danych indywidualnych.

Zgodnie z wytycznymi, wybrany w analizie ekonomicznej zestaw użyteczności powinien w możliwie największym stopniu odpowiadać charakterystyce docelowej populacji uwzględnianej w tej analizie. Ze względu na pełną homogeniczność grupy chorych poddanej kalkulacji indeksów użyteczności oraz populacji uwzględnianej w niniejszej analizie, w analizie posłużono się wynikami przedstawionymi w publikacji *Zbrozek 2010*.



Dodatkowo istotną zaletą prezentowanych w publikacji *Zbrozek 2010* użyteczności jest ich przyporządkowanie do poszczególnych stanów zdrowia.

### 7.3.1. Kalkulacja jakości życia

w niniejszej analizie wykorzystano bezpośrednio wartości QALY z publikacji *Zbrozek 2010*. W wymienionym opracowaniu QALY oznaczono jako wskaźnik Q-TWiST. Wskaźnik ten przedstawia korzyści osiągnięte z zastosowania badanych interwencji, zaprezentowane w postaci przeżycia chorych skorygowanego o jakość życia (wyrażonego w miesiącach). W badaniu klinicznym oceniającym skuteczność temsyrolimusu w porównaniu z interferonem wzięło udział 626 pacjentów, z czego wszyscy zostali włączeni do kalkulacji jakości życia. Metodologia wyliczenia wskaźnika Q-TWiST składała się z trzech etapów. Po pierwsze parametr OS został rozbity na trzy okresy według równania:

$$OS = TOX + REL + TWiST,$$

gdzie: TOX to okres przed progresją choroby, w którym chorzy doświadczają działań niepożądanych stopnia 3. lub 4., związanych z leczeniem, REL to okres od momentu progresji choroby do śmierci lub zakończenia badania, natomiast TWiST to okres, w którym chory nie znajduje się w ani w stanie TOX ani REL, tj. chory nie ma ani progresji choroby, ani nie odczuwa ciężkich działań niepożądanych. Dla każdego okresu wyznaczono długość jego trwania. Wyniki prezentuje kolejna tabela.

**Tabela 4.**  
**Średnia długość okresów TOX, REL i TWiST**

Interwencja	N	Średnia długość okresu (w miesiącach)			
		TOX	TWiST	REL	OS = TOX + REL + TWiST
Temsyrolimus	210	0,5	6,5	3,8	10,8
Interferon alfa-2a	207	0,4	4,7	3,8	8,9

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

Kolejny etap polegał na określeniu indeksu użyteczności związanego z każdym z trzech stanów zdrowia (TOX, REL i TWiST), które zostały zebrane od grupy chorych przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wyniki przedstawia poniższa tabela:

**Tabela 5.**  
**Indeksy użyteczności dla okresów TOX, REL, TWiST**

Okres	TOX	REL	TWiST
Użyteczność	0,585	0,587	0,689

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

Trzecim krokiem była ostateczna kalkulacja wskaźnika Q-TWiST jako sumy długości okresów przemnożonych przez odpowiedni indeks użyteczności według równania:

$$Q-TWiST = u_{TOX} \times TOX + u_{REL} \times REL + u_{TWiST} \times TWiST$$

Ostateczne wyniki wartości wskaźnika Q-TWiST oraz przeliczenia na QALY przedstawia Tabela (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Wartości wskaźników Q-TWiST i QALY**

Interwencja	Q-TWiST (miesiące)	QALY (lata)
Temsylolimus	7,0	0,58
Interferon alfa-2a	5,6	0,47

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

Różnica w wartości wskaźnika Q-TWiST dla porównania temsylolimus vs interferon alfa-2a wynosi 1,4 miesiąca i jest statystycznie istotna przy poziomie istotności równym 0,05. Odpowiada to różnicy wyrażonej w latach równej 0,12. Wartości te oznaczają, że chorzy z zaawansowanym RCC o niekorzystnym rokowaniu, otrzymujący temsylolimus, zyskują średnio 1,4 miesiąca (0,12 roku) w pełnym zdrowiu względem chorych leczonych interferonem alfa-2a. W publikacji *Zbrozek 2010* nie podano 95-procentowych przedziałów ufności dla parametrów Q-TWiST oraz inkrementalnego Q-TWiST. Podano natomiast wartość  $p$  dla inkrementalnego Q-TWiST ( $p=0,0015$ ). Na tej podstawie oszacowano 95-procentowe

przedziały ufności dla wymienionych parametrów. Wyniki, tj. wartości wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności przedstawiono w tabeli poniżej ( Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Wartości Q-TWiST i QALY wraz z 95% przedziałami ufności**

	Q-TWiST (miesiące)			QALY (lata)		
	Wartość	95% CI		Wartość	95% CI	
		Dolna granica	Górna granica		Dolna granica	Górna granica
Temsylolimus	7,0	6,4	7,6	0,58	0,53	0,63
Interferon alfa-2a	5,6	5,0	6,2	0,47	0,42	0,52
Temsylolimus vs interferon alfa-2a	1,4	0,5	2,3	0,12	0,05	0,19

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

## 8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych

### 8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a protokole do przeglądu systematycznego.

- **populacja:** chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, wcześniej nie leczeni farmakologicznie, o niekorzystnym rokowaniu;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą;
- **interwencja:** temsylolimus;
- **komparator:** interferon alfa.

**Kryteria wykluczenia badań:**



- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki;
- **interwencja:** inna niż temsyrolimus;
- **komparator:** inne niż interferon alfa.

## 8.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia wyników innych analiz ekonomicznych zastosowano odpowiednie strategie wyszukiwania. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Medline, Embase i Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań zaprezentowano w załączniku 19.3. Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do jej przeszukania wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań zaprezentowano w załączniku (19.4).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem komparatora.

## 8.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazie dodatkowej (CEAR) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (JZ, GS). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale (8.1).

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (rozdział 19.5).

#### **8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

w wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 165 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 22 publikacje oraz odnaleziono jedną publikację w wyniku przeszukiwania Internetu.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Thompson Coon 2010* [35], *Hoyle 2010* [16] oraz *Appraisal submission 2008* [40].

#### **8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library, CEAR oraz CRD), na podstawie selekcji pełnych tekstów, włączono trzy publikacje dotyczące efektywności kosztowej temsyrolimusu względem alternatywnych technologii medycznych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Włączono publikację *Thompson Coon 2010*, która zawiera przegląd systematyczny analiz efektywności kosztowej terapii stosowanych w RCC oraz wyniki z modelu PenTAG (ang. *Peninsula Technology Assessment Group*), wykonanego w celu porównania, między innymi, efektywności kosztowej temsyrolimusu względem interferonu alfa-2a stosowanych w pierwszej linii leczenia u chorych o niekorzystnym rokowaniu. Do analizy włączono również publikację *Hoyle 2010*, w której wykonano

porównanie kosztów-efektywności temsyrolimusu względem interferonu alfa-2aw pierwszej linii leczenia, u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu oraz analizę wykonaną przez wytwórcę (Wyeth) w ramach submisji do NICE (dalej *Appraisal submission 2008*), w której porównywane jest stosowanie temsyrolimusu i interferonu alfa-2aw pierwszej linii leczenia u chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu.

Publikacja *Appraisal submission 2008* opisuje model Markowa, w którym występują trzy stany: PFS (bez progresji choroby), PD (progresja choroby) oraz zgon. Jednakże, stan PFS rozdzielony został na trzy podstany: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź oraz choroba stabilna. Czas modelowania wynosi 3 lata, zaś długość cyklu 1 miesiąc. Skuteczność kliniczną oraz jakość życia modelowano na podstawie wyników badania *Hudes 2007* [17]; jakość życia została wyznaczona na podstawie parametru Q-TWiST. Model uwzględnia stosowanie porównywanych terapii w stanie PFS, zaś w stanie progresji choroby chorzy otrzymują BSC i drugą linię leczenia. Koszty obejmują koszt leków, podania leków, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych, BSC oraz drugiej linii leczenia. Ze względu na fakt, że wyniki opublikowano jedynie w ramach streszczenia (ang. *appraisal submission*) szczegóły metodyki nie są znane. Analizę wykonano w warunkach brytyjskich.

w publikacji *Thompson Coon 2010* zaprezentowano model typu Markowa, w którym rozpatrywane są stany PFS, PD oraz zgon. Czas modelowania był w tym modelu równy 10 lat. W modelu przyjęto cykl 6-tygodniowy. Chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są uwzględniani w modelu początkowo w stanie PFS. Kiedy chory znajdzie się w stanie PD, pozostaje w nim aż do zgonu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu do oszacowania efektu i kosztów. Skuteczność oraz jakość życia w modelu została przyjęta na podstawie modelu przedstawionego przez wytwórcę submisji do NICE [40]. Rozważane koszty obejmują: koszt leków i ich podania, monitorowania, najlepszą opiekę objawową (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące dla ocenianych technologii. Koszty i efekty zostały zdyskontowane 3,5% w skali roku.

w publikacji Hoyle 2010 [16] w celu porównania temsyrolimusu z komparatorem zamieszczono model oparty na „polu pod krzywą” (na podstawie krzywych Weibulla dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla punktów końcowych PFS i OS). Wyniki efektywności zaczerpnięto z badania Hudes 2007. Model, jak w przypadku poprzednich analiz ekonomicznych, obejmował trzy stany: PFS, PD oraz zgon. Przyjęto 10-letni horyzont czasowy oraz 6-tygodniowy cykl. Na tej podstawie otrzymano wartość QALY równą 0,24, która jest wyższa od wartości otrzymanej w niniejszym raporcie. W analizie uwzględniono koszt leku i jego podania, monitorowania leczenia oraz BSC (podstawowej, w analizie wrażliwości również włączono koszt zgonu). Koszty i efekty zdrowotne zdyskontowano na poziomie 3,5% w skali roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1], wyniki innych analiz ekonomicznych zostały przedstawione w dyskusji (rozdział 18).

## 9. Technika analityczna

w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [10] odnaleziono dowody naukowe (opracowanie *Zbrozek 2010* [43], wykonane na podstawie wyników zdrowotnych grupy chorych z badania *Hudes 2007*), w których oceniano jakość życia chorych, będącą istotnym punktem końcowym w przypadku chorych na nowotwory. Z dowodów tych wynika, że zależna od zdrowia jakość życia jest wynikiem zdrowotnym, który w sposób istotny statystycznie różni się między ocenianymi technologiami. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej zastosowano technikę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis* – CUA).

Na podstawie wykonanej analizy skuteczności w analizie klinicznej wykazano również różnice pomiędzy rozważanymi terapiami, m.in. pod względem: całkowitego przeżycia. Na tej podstawie uznano, że w analizie ekonomicznej należy dodatkowo zastosować technikę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis* – CEA), w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjmuje się długość całkowitego przeżycia chorych (ang. *overall survival* – OS).

## 10. Ocena kosztów

w analizie uwzględniono jedynie koszty odpowiadające zasobom zużywanym podczas stosowania poszczególnych terapii w praktyce klinicznej. Do oceny kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy, perspektywę poszerzoną oraz płatnika publicznego. Brano pod uwagę koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne. Koszty różniące określono jako koszty całkowite pomniejszone o koszty wspólne dla ocenianych technologii. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą nowotworową i należą do kategorii kosztów wspólnych, w związku z czym nie brano ich pod uwagę.

Na całkowite koszty różniące, związane z leczeniem zaawansowanego RCC, składają się:

- koszt leku;
- koszt podania leku;
- koszt monitorowania leczenia;
- koszt leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

### 10.1. Koszt leku

Uwzględniane w analizie substancje są stosowane w ramach lecznictwa szpitalnego. Całkowity ich koszt ponosi zatem płatnik publiczny, a wielkości kosztów w perspektywie poszerzonej i w perspektywie płatnika publicznego są tożsame.

Schemat dawkowania **temsyrolimusu** został ustalony na podstawie badania *Hudes 2007*. Podane tam parametry uwzględniają modyfikacje dawki związane z tolerancją leku i dostosowaniem leczenia do reakcji chorego. Średnia dawka substancji to 23,1 mg tygodniowo, natomiast mediana długości leczenia wynosiła 17 tygodni [17]. Temsyrolimus podawany był dożylnie we wlewie trwającym od 30 do 60 minut, raz w tygodniu. Lek dostępny jest w postaci koncentratu 25mg/1ml do



sporządzenia roztworu w fiolkach o pojemności 1,2 ml (łącznie 30 mg temsyrolimusu w fiolce). Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Torisel®*, koncentrat, przed dodaniem do roztworu do infuzji, należy rozcieńczać przy użyciu dostarczonego rozcieńczalnika. Po pierwszym rozcieńczeniu preparat może być przetrzymywany do 24 godzin, po drugim rozcieńczeniu kolejne 6 godzin. Ze względu na dostępną postać temsyrolimusu, niezależnie od dawkowania, chory zużywa jednorazowo całe opakowanie (jedną fiolkę) temsyrolimusu. W przypadku zredukowania dawki pozostała część substancji nie może zostać wykorzystana. Temsyrolimus nie jest obecnie wyceniony w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów ani w katalogu substancji czynnych stosowanych w programach lekowych. Z tego względu cena temsyrolimusu została ustalona na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


Interferon alfa-2a obecnie wyceniono na podstawie *Wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym na dzień 1 listopada 2012 r.*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.* [26]. Obliczono cenę hurtową brutto za 1 mln j.m. substancji w wysokości 17,95 PLN. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli ( Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Wycena interferonu alfa-2a**

Substancja	Koszt jednostkowy (za mln j.m.)
Interferon alfa-2a	17,95 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie [26]

Do wyznaczenia kosztów **interferonu alfa-2a** konieczne było również określenie sposobu jego dawkowania. Podobnie jak w przypadku temsylolimusu, schemat dawkowania interferonu alfa-2a określono na podstawie publikacji *Hudes 2007* [17]. Średnia dawka interferonu alfa-2a wynosiła 30,2 mln j.m. tygodniowo, natomiast mediana długości jego podawania wynosiła 8 tygodni. Interferon alfa-2a podawano trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, co jest zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rowerom A<sup>®</sup>* (interferon alfa-2a) [6]. Koszty leku w okresie leczenia przedstawia Tabela poniżej ( Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Koszt interferonu alfa-2a w okresie leczenia**

Cena za 1 mln j.m.	Średnia dawka tygodniowa	Okres leczenia	Łączne koszty leku w terapii
--------------------	--------------------------	----------------	------------------------------

Interferon alfa-2a	17,95 PLN	30,2 mln j.m.	8 tygodni	4 337 PLN
--------------------	-----------	---------------	-----------	-----------

Źródło: opracowanie własne

## 10.2. Koszt podania leku

**Temsyrolimus** podawany jest we wlewie dożylnym trwającym 30-60 minut. Jego podanie będzie odbywać się zatem podczas 1-dniowej hospitalizacji wykonywanej w ramach programu lekowego. Z tego względu wzięto pod uwagę wyceny punktowe określone *Zarządzeniem Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z dnia 19 października r. 2012 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [43]. W tym przypadku świadczenie: hospitalizacja 1-dniowa wycenione jest na 9 punktów. Dodatkowo na podstawie przeglądu *Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2012 roku* określono, że 1 punkt jest warty 52 PLN. Koszt 1-dniowej hospitalizacji w ramach programu lekowego wynosi więc jednorazowo 468 PLN.

**Tabela 12.**  
**Koszt hospitalizacji w trybie 1-dniowym**

Świadczenie	Wycena	Wartość punktu	Koszt jednostkowy
Hospitalizacja w trybie 1-dniowym	9 pkt	52,00 PLN	468,00 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie [43]

Ponieważ temsyrolimus podawany jest raz w tygodniu przez 17 tygodni, łączne koszty podania leku w terapii zostały oszacowane na 7 956 PLN. Warto zauważyć, że zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Torisel®*, około 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę (lub podobny produkt przeciwhistaminowy) w dawce 25 do 50 mg. Z kolei zgodnie z art. 35 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* [36] w ramach hospitalizacji zapewnione są m.in. bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia. Na tej podstawie ustalono, że koszt premedykacji zawiera się w koszcie 1-dniowej hospitalizacji.





**Tabela 13.**  
**Koszt podania temsyrolimusu w okresie leczenia**

Interwencja	Koszt jednostkowy podania	Ilość podań w okresie leczenia	Koszt podania w okresie leczenia
Temsyrolimus	468 PLN	17	7 956 PLN

Źródło: opracowanie własne

z kolei **interferon alfa-2a** jest podawany chorym we wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym. Jego podanie może się zatem odbywać w ramach wizyty ambulatoryjnej, regulowanej *Zarządzeniem nr 26/2012/DGL prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia* [42]. Świadczenie to (porada ambulatoryjna związana z chemioterapią) zostało wycenione na 2 punkty NFZ. Natomiast wartość jednego punktu, według *Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2010 roku* [18] wynosi 52 PLN. Oznacza to, że koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem chemioterapeutyku wynosi 104 PLN.

**Tabela 14.**  
**Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią**

Świadczenie	Wycena	Wartość punktu	Koszt jednostkowy
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2 pkt	52 PLN	104 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie [42] (załącznik nr 1e: *Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia*)

Czas leczenia interferonem alfa-2a wynosi 8 tygodni. Na podstawie częstotliwości dawkowania (3 razy w tygodniu) oraz długości leczenia łączne koszty podania interferonu alfa-2a w trakcie całej terapii zostały wyznaczone na wartość 2 496 PLN.

**Tabela 15.**  
**Koszt podania interferonu alfa-2aw ramach wizyty ambulatoryjnej**

Interwencja	Koszt jednostkowy podania	Ilość podań w okresie leczenia	Koszt podania w okresie leczenia
Interferon alfa-2a	104 PLN	24	2 496 PLN

Źródło: opracowanie własne

Łączne koszty podania analizowanych interwencji zestawia Tabela (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Koszt podania interferonu alfa-2a oraz temsirolimusu w okresie leczenia**

Interwencja	Podanie	Koszt jednostkowy podania	Ilość podań w okresie leczenia	Koszt podania w okresie leczenia
Temsirolimus	1-dniowa hospitalizacja	468 PLN	17	7 956 PLN
Interferon alfa-2a	wizyta ambulatoryjna	104 PLN	24	2 496 PLN

Źródło: opracowanie własne

Powyższe koszty w całości pokrywa płatnik publiczny, więc ich wysokość w perspektywie poszerzonej i w perspektywie płatnika publicznego jest taka sama.

### 10.3. Koszt monitorowania leczenia

Do kosztów różniących zaliczono również koszt związany z monitorowaniem leczenia. Na podstawie opisu projektu *Programu lekowego leczenia temsirolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*, w ramach którego wnioskowane jest finansowanie substancji czynnej temsirolimusu [28] oraz opisu *Programu lekowego leczenia raka nerki* [26], stwierdzono, że nie występują istotne różnice w badaniach oraz częstotliwości ich wykonywania w ramach monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności leczenia, w przypadku substancji temsirolimus względem obecnie finansowanych substancji w *Programie lekowym leczenia raka nerki*. Zgodnie z tym przyjęto, że sposób rozliczania procedur monitorowania w przypadku leczenia temsirolimusem będzie odbywał się identycznie jak w przypadku *Programu lekowego leczenia raka nerki* tj. W ramach ryczałtu za diagnostykę w tym programie [43]. Wycena punktowa tego świadczenia

wynosi 34,4 pkt. Na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [18] ustalono, że koszt 1 punktu wynosi 52 PLN. Zatem koszt monitorowania leczenia w przypadku chorych na raka nerkowokomórkowego leczonych w ramach programu lekowego wynosi 1 788,80 PLN w ciągu roku. Następnie obliczono proporcjonalnie koszt **monitorowania leczenia temsyrolimusem**, uwzględniając czas leczenia wynoszący 17 tygodni [17]. Uzyskany koszt monitorowania wynosi 585 PLN.

Terapia interferonem alfa-2a odbywa się z kolei w ramach leczenia szpitalnego podczas chemioterapii. Monitorowanie, zgodnie z *Zarządzeniem nr 26/2012/DGL prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia* [42] wykonywane jest w ramach świadczenia: okresowa ocena skuteczności chemioterapii i odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W analizie, uwzględniając czas leczenia interferonem alfa-2a wynoszący 8 tygodni [17], przyjęto, że świadczenie to wykonywane jest jeden raz. Wycena punktowa świadczenia wynosi 5, zaś koszt jednego punktu 52 PLN. Zatem koszt **monitorowania leczenia interferonem alfa-2a** wynosi 260 PLN.

#### Tabela 17.

#### Koszt monitorowania leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego podczas terapii temsyrolimusem i interferonem alfa-2a

Terapia	Koszt monitorowania
Temsyrolimus	585 PLN
Interferon alfa-2a	260 PLN

Źródło: opracowanie własne

Powyższe koszty w całości pokrywa płatnik publiczny, więc ich wysokość w perspektywie poszerzonej i w perspektywie płatnika publicznego jest taka sama.

## 10.4. Koszt leczenia działań niepożądanych

Kolejnym elementem mającym istotny wpływ na koszty leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC o niekorzystnym rokowaniu są koszty leczenia działań niepożądanych. Sposoby leczenia poszczególnych działań niepożądanych zostały określone na podstawie odnalezionych wytycznych bądź zaleceń dotyczących

leczenia. Koszty leczenia działań niepożądanych wyznaczono biorąc pod uwagę dostępne w Polsce preparaty stosowane w leczeniu odpowiednich jednostek chorobowych. W analizie uwzględniono działania niepożądane stopnia 3. lub 4., dla których na podstawie publikacji *Hudes 2007* określono istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianymi technologiami.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną w częstotliwości występowania wykazano w przypadku następujących działań niepożądanych:

- astenii;
- wysypki;
- obrzęku obwodowego;
- hiperglikemii;
- leukopenii.

Leczenie powyższych działań niepożądanych współfinansowane jest przez pacjenta i płatnika publicznego, stąd wartości kosztów w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie poszerzonej różnią się.

**Astenia**, inaczej osłabienie bądź męczliwość, uwarunkowana chorobą nowotworową to odczucie subiektywne, charakteryzujące się brakiem sił witalnych. W takich wypadkach zaleca się zachęcać chorych do umiarkowanej aktywności i jeśli to możliwe ćwiczeń fizycznych [24]. W dalszej analizie pominięto wpływ astenii na koszty terapii, gdyż uznano ją za działanie niepożądane nie podlegające leczeniu farmakologicznemu.

W celu określenia sposobu leczenia **wysypki** wywołanej podawaniem chemioterapeutyków, dokonano przeglądu zasobów Internetu, w wyniku czego odnaleziono publikacje *Hetherington 2007* [14] oraz *Lynch 2007* [22]. Na tej podstawie stwierdzono, że w leczeniu reakcji skórnych związanych z podawaniem leków przeciwnowotworowych (m.in. wysypki) stosowane są hydrokortyzon w postaci kremu oraz erytromycyna. Sposób dawkowania tych substancji określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [3, 4]. W badaniu *Lynch 2007* podano, że faza rozwoju wysypki trwa maksymalnie od 5 do 8 tygodni. W analizie

przyjęto wartość średnią dla tego przedziału równą 6,5 tygodnia, co w przybliżeniu stanowi 46 dni. Ceny hydrokortyzonu oraz erytromycyny ustalono na podstawie *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych regulowanego Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* [26]. Ceny produktów zawierających erytromycynę i postaci kremu zostały uśrednione z uwzględnieniem udziałów produktów na podstawie ilości wydanego leku w 2012 r. (dane statystyczne przekazane przez oddziały wojewódzkie NFZ od stycznia do lipca włącznie) [20]. Koszty leczenia zmian skórnych oraz informacje służące do ich wyznaczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 18.**  
**Koszt leczenia wysypki, w perspektywie poszerzonej**

Substancja	Postać	Cena detaliczna brutto/gram [PLN/g]	Dawka dobową [g]	Koszt dobowy [PLN]	Długość leczenia [dni]	Koszt w okresie leczenia [PLN]
Erytromycyna	tabl. powlekane	2,98	1,50	4,46	46	220,34
Hydrokortyzon	krem	n/d	2,14	0,38	46	

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 19.**  
**Koszt leczenia wysypki, w perspektywie płatnika publicznego**

Substancja	Postać	Cena detaliczna brutto/gram [PLN/g]	Dawka dobową [g]	Koszt dobowy [PLN]	Długość leczenia [dni]	Koszt w okresie leczenia [PLN]
Erytromycyna	tabl. powlekane	0,47	1,50	0,70	46	40,41
Hydrokortyzon	krem	n/d	2,14	0,19	46	

Źródło: opracowanie własne

**Obrzęk obwodowy** jest kolejnym działaniem niepożądanym generującym koszty. w leczeniu obrzęków zalecane jest bardzo często doustne bądź dożylnie podawanie



sterydów [13]. W analizie przyjęto, że chorym podawane są kortykosteroidy w postaci roztworu lub zawiesiny do wstrzyknięć. Uwzględnione zostały leki znajdujące się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*; zawierają one betametazon lub metyloprednizolon. Na podstawie *Indeksu ATC/DDD* [39] określono, że dzienna dawka betametazonu wynosi 1,5 mg, zaś metyloprednizolonu – 20 mg, w przypadku podania podskórnego. Ponadto przyjęto założenie, że leczenie trwa przez cały okres przyjmowania interwencji będącej powodem obrzęku. Średni koszt obliczono z uwzględnieniem udziałów produktów na podstawie ilości wydanego leku w 2012 r. (dane statystyczne przekazane przez oddziały wojewódzkie NFZ od stycznia do lipca włącznie) [20].

**Tabela 20.**  
**Koszt leczenia obrzęku obwodowego, w perspektywie poszerzonej**

Terapia	Koszt dziennej terapii	Długość leczenia	Temsirolimus	Interferon alfa
Kortykosteroidy podawane dożylnie	2,40 PLN	Długość stosowania interwencji	285,30 PLN	134,26 PLN

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 21.**  
**Koszt leczenia obrzęku obwodowego, w perspektywie płatnika publicznego**

Terapia	Koszt dziennej terapii	Długość leczenia	Temsirolimus	Interferon alfa
Kortykosteroidy podawane dożylnie	1,50 PLN	Długość stosowania interwencji	177,91 PLN	83,72 PLN

Źródło: opracowanie własne

**Hiperglikemia** o nasileniu w stopniu 3. bądź 4., według kryteriów CTC [34] (ang. *Common Toxicity Criteria*) oznacza stężenie glukozy we krwi powyżej 250 mg/dl. W przypadku wystąpienia hiperglikemii zaleca się stosowanie diety cukrzycowej oraz podawanie insuliny, której dawka jest mocno zindywidualizowana [32]. Możliwe algorytmy obejmują 1 wstrzyknięcie do 40 j.m. insuliny izofanowej dziennie lub 2

wstrzyknięcia dziennie, łącznie nie więcej niż 60 j.m. na dobę [33]. w analizie przyjęto, że hiperglikemia występuje i jest leczona u chorego przez okres podawania interwencji. Koszty insuliny zostały wyznaczone jako średnia cena za 1 j.m. preparatów zawierających insulinę izofanową będących w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [26], ważona udziałami produktów na podstawie ilości wydanego leku w 2012 r. (dane statystyczne przekazane przez oddziały wojewódzkie NFZ od stycznia do lipca włącznie) [20].

**Tabela 22.**  
**Dane dotyczące leczenia hiperglikemii, w perspektywie poszerzonej tożsamej z perspektywą płatnika publicznego**

Substancja	Średnia dawka dobową	Cena detaliczna brutto za j.m.	Koszt dziennej terapii	Długość leczenia	Temsyrolimus	Interferon alfa
Insulina izofanowa	50 j.m.	0,07 PLN	3,62 PLN	Długość stosowania interwencji	436,10 PLN	205,22 PLN

Źródło: opracowanie własne

**Leukopenia** jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek [38]. W przypadku wystąpienia neutropenii pacjentom podaje się czynniki wzrostu (G-CSF, ang. *granulocyte-colony-stimulating factor*) [8, 30]. Założono również, że w uogólnionej postaci choroby tj. leukopenii stosowany jest ten sam schemat leczenia. Leczenie odbywa się w warunkach ambulatoryjnych, w ramach którego dostępne są dwie substancje: filgrastym oraz pegfilgrastym. Mają one porównywalną skuteczność, natomiast na podstawie danych sprzedażowych określono, że filgrastym jest stosowany znacznie częściej niż drugi z wymienionych leków. Z tego względu w niniejszej analizie uznano, że leczenie leukopenii u chorych na RCC polega na codziennym podawaniu filgrastymu. W analizie uwzględniono preparaty zawierające filgrastym znajdujące się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [26]. Ceny



refundowanych produktów zawierających filgrastym zostały uśrednione z uwzględnieniem udziałów produktów na podstawie ilości wydanego leku w 2012 r. (dane statystyczne przekazane przez oddziały wojewódzkie NFZ od stycznia do lipca włącznie) [20].

Dobowa dawka filgrastymu, powinna wynosić średnio 5 µg na kilogram masy ciała chorego [8]. W niniejszej analizie przyjęto, że masa ciała dorosłego człowieka wynosi przeciętnie 70 kg, a chory przyjmuje lek samodzielnie. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Neogen*<sup>®</sup> [5] ustalono, że zalecany czas leczenia preparatem wynosi do 14 dni. Łączne koszty związane z leczeniem leukopenii przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 23.**  
**Dane dotyczące leczenia leukopenii, w perspektywie poszerzonej**

Substancja czynna	Dawka dobową	Koszt dobowy	Czas leczenia	Koszt całkowity
filgrastym	350 µg*	200 PLN	14 dni	2 803 PLN

\*dla masy ciała 70 kg

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 24.**  
**Dane dotyczące leczenia leukopenii, w perspektywie płatnika publicznego**

Substancja czynna	Dawka dobową	Koszt dobowy	Czas leczenia	Koszt całkowity
filgrastym	350 µg*	197 PLN	14 dni	2 755 PLN

\*dla masy ciała 70 kg

Źródło: opracowanie własne

Przyjmowanie analizowanych interwencji związane jest z korzystaniem z porad ambulatoryjnych 3 razy w tygodniu (interferon alfa-2a) bądź 1-dniowej hospitalizacji raz w tygodniu (temsyrolimus). Uznano, że ze względu na częsty kontakt chorego z lekarzem, leczenie działań niepożądanych nie generuje dodatkowych kosztów związanych z konsultacją bądź wizytą w placówce medycznej.

Po uwzględnieniu częstości występowania działań niepożądanych obliczono średnie koszty leczenia działań niepożądanych, w przeliczeniu na pacjenta, w zależności od

stosowanej terapii i rozpatrywanej perspektywy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Średnie koszty leczenia działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta (PLN)**

	Perspektywa poszerzona		Perspektywa płatnika publicznego	
	Temsirolimus	Interferon alfa	Temsirolimus	Interferon alfa
<b>Astenia</b>	-	-	-	-
<b>Wysypka</b>	8,81	-	1,62	-
<b>Obrzęk tkanek</b>	5,71	-	3,56	-
<b>Hiperglikemia</b>	47,97	4,10	47,97	4,10
<b>Leukopenia</b>	28,03	140,15	27,55	137,75
<b>Łącznie</b>	<b>90,52</b>	<b>144,25</b>	<b>80,70</b>	<b>141,85</b>

Źródło: opracowanie własne

## 10.5. Koszty związane z opieką paliatywną

w Polsce opieka paliatywna jest specjalistycznym świadczeniem zdrowotnym finansowanym ze środków publicznych, które może się odbywać w ramach świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym, świadczeń w hospicjum domowym oraz porad w poradni medycyny paliatywnej. Przyjęto, że różnice w kosztach opieki paliatywnej chorych przyjmujących różne schematy chemioterapii wynikają jedynie z różnic w długości całkowitego przeżycia (OS). Szacuje się, że około 75% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową wymaga leczenia przeciwbólowego, a w grupie chorych z przerzutami odsetek ten dochodzi do 100% [15]. W związku z tym uznano, że w zyskanym okresie życia kosztami ponoszonymi dodatkowo przez płatnika są koszty leków przeciwbólowych oraz świadczenia wykonywane w poradni medycyny paliatywnej. Pozostałe koszty, które mogą się ujawniać w okresie, w którym pacjent jest otoczony opieką paliatywną, uznano za koszty nieróżniące.

Należy jednak zauważyć, że brak jest informacji, jak długo pacjent otrzymuje leczenie przeciwbólowe. Jednakże, rozpatrywany w analizie okres dotyczy stanu terminalnego, tj. dwóch miesięcy przed zgonem (różnica w długości życia pomiędzy chorymi przyjmującymi temsirolimus i interferon alfa 2-a wynosi około 2 miesiące).

Uprawnione jest zatem założenie, że pacjent otrzymuje tą terapię w całym rozważanym okresie.

Leczenie bólu nowotworowego, który w terminalnym stadium choroby występuje w nasileniu co najmniej średnim, odbywa się przy użyciu leków opioidowych. w Polsce jest refundowanych kilkaset leków opioidowych. Koszt ich stosowania, zależny od ceny i schematu dawkowania, jest bardzo zróżnicowany. Dodatkowo istnieje wiele produktów nierefundowanych z budżetu płatnika publicznego. Z uwagi na trudności wyznaczenia kosztów stosowania leków opioidowych w analizie zdecydowano się posłużyć opracowaniem wtórnym. Ponadto zauważyć należy, że koszt opieki paliatywnej ma mały wpływ na koszt całkowity i inkrementalny. w związku z tym, zgodnie z wytycznymi AOTM, do ich oceny zasadne jest wykorzystanie opracowań wtórnych, cechujących się dużą wiarygodnością zewnętrzną. **Koszty leków przeciwbólowych w leczeniu paliatywnym** zostały oszacowane w raporcie sporządzonym przez organizację EACP (ang. *European Association for Palliative Care*) w ramach międzynarodowego projektu na rzecz rozwoju opieki paliatywnej w Europie (*EAPC Task Force on the development of Palliative Care in Europe*) obejmującego 52 europejskie państwa [19]. Autorem polskiej edycji raportu, którego ostatnia aktualizacja odbyła się w sierpniu 2006 r., jest dr Jerzy Jarosz.

W raporcie ujęto między innymi zestawienie kosztów najczęściej stosowanych w Polsce leków opioidowych w opiece paliatywnej na rok 2005, przedstawione w walucie euro (EUR), które prezentuje tabela.

**Tabela 26.**  
**Średnie miesięczne koszty najczęściej stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych podawanych chorym na nowotwory, leczonych paliatywnie**

Lek opioidowy	Średni miesięczny koszt leku w 2005 r.	Średni miesięczny koszt leku w 2005 r.
Morfina SR ( <i>sustained-release</i> )	16 EUR	64 PLN
Fentanyl TTS	75 EUR	302 PLN
Morfina PO	46 EUR	185 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie EACP [19]

Koszty podanych w powyższej tabeli trzech substancji zostały uśrednione, a następnie przeliczone na walutę krajową według średniego dziennego kursu Narodowego Banku Polskiego w roku 2005 dla pary walut EUR/PLN [25].

Dane przedstawione w raporcie EAPC dotyczą roku 2005. Z tego względu konieczne było ich przeliczenie na wartości bieżące (2012 rok). Podane wyżej koszty zostały w związku z tym skorygowane o współczynnik inflacji, wyznaczony w oparciu o roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych publikowane przez Główny Urząd Statystyczny [12]. Na tej podstawie został wyznaczony średni miesięczny koszt leków przeciwbólowych w 2012 r., którego wartość wynosi 219,52 PLN.

**Tabela 27.**  
**Miesięczne koszty leków najczęściej stosowanych leków opioidowych**

Średni miesięczny koszt 3 najczęściej stosowanych leków opioidowych w 2005 r.	Średni dzienny kurs EUR/PLN w 2005 r.	Inflacja							Średni miesięczny koszt 3 najczęściej stosowanych leków opioidowych w 2012 r.
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	Łącznie 2006-2011	
45,67 EUR	4,02	1%	2,5%	4,2%	3,5%	2,6%	4,3%	19,0%	219,52 PLN

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowym kosztem związanym z opieką paliatywną są świadczenia wykonywane w poradni medycyny paliatywnej. Na podstawie publikacji Łuczak 2002 [24] przyjęto, że przy każdorazowej wizycie w tej poradni pacjentowi

przepisywana jest taka dawka preparatów, która wystarcza na maksymalnie 2 tygodnie leczenia, z czego wynika, że chory w miesiącu korzysta z około 2 wizyt w poradni medycyny paliatywnej<sup>3</sup>. Informacje z publikacji Łuczak 2002 dotyczą stanu praktyki klinicznej w Polsce na rok 2002, jednak nie ma podstaw, żeby przypuszczać, że uległa ona zmianie. Jednorazowy koszt wizyty został wyznaczony na podstawie *Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ za rok 2012*. Ze względu na zróżnicowanie kosztów porady w poszczególnych województwach, dokonano przeglądu cen produktu: porada w poradni medycyny paliatywnej dla losowo wybranych placówek ze wszystkich województw, a następnie z tych wartości została policzona średnia cena porady, która w 2012 r. wynosi w Polsce 34,11 PLN.

Łączne różniące koszty leczenia paliatywnego przedstawia Tabela poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Średni miesięczny koszt leczenia paliatywnego, różniący oceniane technologie**

Średni miesięczny koszt leków opioidowych	Średni koszt 1 porady w poradni medycyny paliatywnej	Liczba porad w miesiącu	Średni miesięczny koszt opieki paliatywnej
219,52 PLN	34,11 PLN	2	287,75 PLN

Źródło: opracowanie własne

Przyjęto, że różnice pomiędzy porównywanymi technologiami w kosztach związanych z opieką paliatywną ujawniają się jedynie ze względu na różnicę w długości przeżycia całkowitego chorych w obydwu grupach. Dlatego kosztów tych nie wyznaczano dla każdego schematu oddzielnie, wyznaczono natomiast koszt inkrementalny ich stosowania, stanowiący różnicę kosztów pomiędzy technologią ocenianą i jej komparatorem. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

<sup>3</sup>z uwagi na fakt, iż chorzy analizowani znajdują się terminalnym stadium choroby uznać należy, że receptę na leki z poradni odbierać może osoba opiekująca się chorym (np. członek rodziny) lub może się to odbywać ramach wizyty lekarza u chorego. Uznano jednak, że koszt tych świadczeń jest równoznaczny kosztem wizyty chorego w poradni.



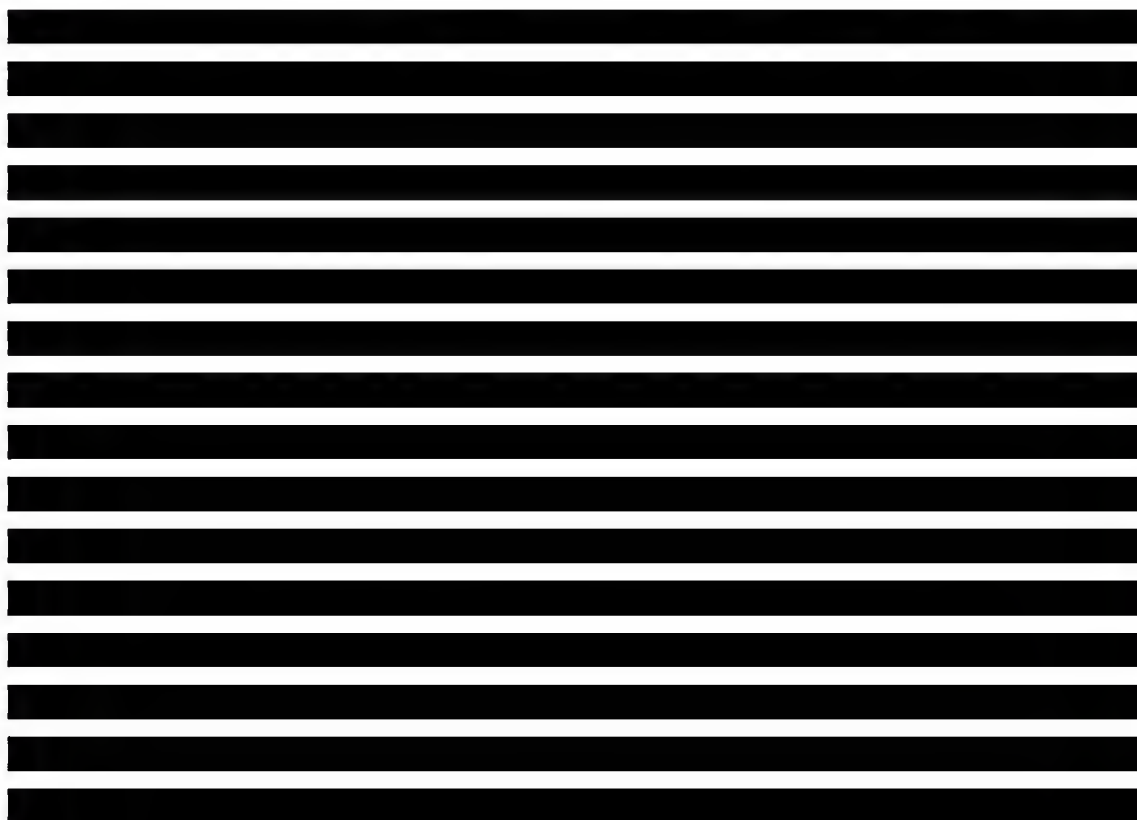
**Tabela 29.**  
**Różniące koszty związane z opieką paliatywną w przyjętym horyzoncie czasowym**

Schemat	Średni miesięczny koszt opieki paliatywnej	Długości opieki paliatywnej	Łączny koszt opieki paliatywnej
Temsyrolimus	287,75 PLN	6,55 mies.	1 885 PLN
Interferon alfa-2a	287,75 PLN	6,90 mies.	1 985 PLN
Temsyrolimus vs interferon alfa-2a	287,75 PLN	0,35 mies.	- 101 PLN

Źródło: opracowanie własne

Powyższe koszty w całości pokrywa płatnik publiczny, więc ich wysokość w perspektywie poszerzonej i w perspektywie płatnika publicznego jest taka sama.

## 10.6. Podsumowanie kosztów różniących oceniane technologie





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

## 11. Modelowanie

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym. Wyznaczono koszty całkowite związane z leczeniem chorych poszczególnymi preparatami oraz inkrementalne współczynniki użyteczności i efektywności kosztowej dla temsirolimusu względem komparatora. Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] modelowanie jest zalecane między innymi w sytuacji, w której istnieje potrzeba ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych uwzględnianych w analizie klinicznej oraz, gdy istnieje potrzeba przełożenia efektów efektywności eksperymentalnej na wyniki końcowe użyteczności. W rozważanym w niniejszej analizie przypadku nie istnieje potrzeba modelowania ze względu na powyższe wskazania oraz informacje zawarte w publikacji *Zbrozek 2010, w której*

przedstawiono wyniki dla parametru QALY (ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość), prezentowane jako wskaźnik Q-TWiST (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment*). Dotyczą one populacji z badania klinicznego *Hudes 2007*. Kalkulacja QALY została przeprowadzona na danych indywidualnych.

w modelu dążono do porównania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a. Podstawowym źródłem danych było badanie służące do określenia skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji oraz publikacje sporządzone na jego podstawie. Analizę oparto również na odpowiednich rozporządzeniach Ministra Zdrowia, zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, charakterystykach produktów leczniczych oraz na *Informatorach o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ*.

w raporcie rozpatrywano „przeciętnego” pacjenta, dla którego wartości wszystkich parametrów przyjęto na poziomie średniej wartości dla całej populacji.

### **11.1. Założenia i dane wejściowe**

Do modelu wprowadzono dane dotyczące schematu leczenia oraz jednostkowych kosztów leczenia, tj. kosztów leku i jego podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych i opieki paliatywnej. Ponadto w modelu uwzględniono ceny oraz dawki leków i częstości występowania pozostałych zdarzeń generujących koszty, takich jak leczenie działań niepożądanych oraz opieka paliatywna. Dane wejściowe modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

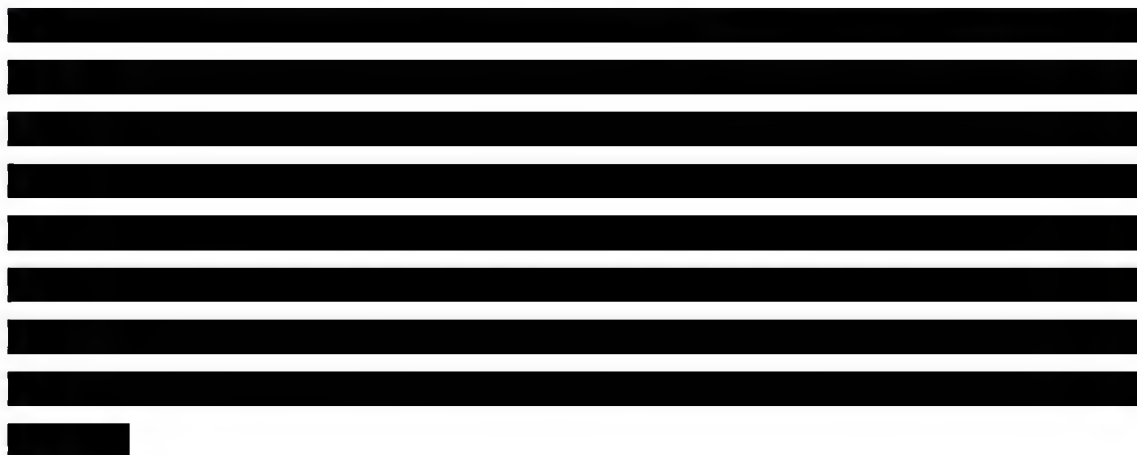
## 12. Przedstawienie wyników

w wyniku przeprowadzonego modelowania oszacowano:

- inkrementalne koszty leczenia chorych temsyrolimusem względem komparatora;
- inkrementalne efekty zdrowotne dla chorych leczonych temsyrolimusem względem komparatora;
- wartości współczynnika ICUR<sup>4</sup> dla temsyrolimusu względem komparatora w analizie kosztów-użyteczności CUA;
- wartości współczynnika ICER<sup>5</sup> dla temsyrolimusu względem komparatora w analizie kosztów-efektywności CEA.

Zestawienie tabelaryczne kosztów i efektów zdrowotnych przedstawiono w poniższych rozdziałach 12.1 (jako efekt zdrowotny pokazano QALY) oraz 12.2 (jako efekt zdrowotny pokazano LYG).

### 12.1. Analiza kosztów-użyteczności



<sup>4</sup> Wartość parametru ICUR stanowi stosunek różnicy kosztów całkowitych do różnicy w efektach zdrowotnych wyrażonych w postaci zyskanych lat skorygowanych o jakość życia.

<sup>5</sup> wartość parametru ICER stanowi stosunek różnicy kosztów całkowitych do różnicy w efektach zdrowotnych, np. przeżycia całkowitego.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12.2. Analiza kosztów-efektywności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 13. Analiza wrażliwości

Uzyskane w procesie modelowania wyniki poddano analizie wrażliwości oraz ocenie niepewności. W analizie zidentyfikowano parametry, dla których miary rozrzutu i niepewność oszacowań są największe, a następnie poddano je prostej jednokierunkowej analizie wrażliwości. W ocenie niepewności wyników posłużono się analizą probabilistyczną, w której uwzględniono parametry wywierające największy

wpływ na wartości współczynników ICER oraz ICUR zidentyfikowane w analizie wrażliwości.

### 13.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

z uwagi na niepewność uwzględnionych danych dotyczących skuteczności interwencji, długości ich stosowania oraz związanych z nimi kosztami, w pracy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości tych parametrów. Ma ona na celu pokazanie wpływu zmiany wartości przyjętych w analizie podstawowej na wielkość współczynników ICUR oraz ICER. Dla pewnej grupy parametrów ustalenie rozrzutu na podstawie literatury bądź opinii eksperta nie było możliwe. W takich przypadkach testowano wpływ zmiany parametru, o plus minus 10%, na wynik analizy.

Analizie wrażliwości poddano także wpływ jaki na wartości ICUR i ICER miałyby podawanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej, czyli analogicznie jak w przypadku interferonu alfa.

Parametry obciążone największą niepewnością, które zostały poddane jednokierunkowej analizie wrażliwości prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 43.**  
**Parametry poddane jednokierunkowej analizie wrażliwości**

Parametr	Źródło zakresu zmienności
Inkrementalny OS	95% CI na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>
Inkrementalne QALY / Q-TWiST*	95% CI na podstawie publikacji <i>Zbrozek 2010</i>
Długość leczenia temsyrolimusem	95% CI parametru PFS <sup>6</sup> na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>
Długość leczenia interferonem alfa-2a	95% CI parametru PFS na podstawie badania <i>Hudes 2007</i>

<sup>6</sup> Zarówno temsyrolimus, jak i interferon podawane są zwykle do momentu wystąpienia progresji choroby. Zatem zmienność parametru PFS jest wysoce skorelowana ze zmiennością długości podawania leków.

Parametr	Źródło zakresu zmienności
Długość leczenia wysypki	zakres na podstawie <i>Hetherington 2007</i> [14]
Długość leczenia leukopenii	maksymalna długość leczenia na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Neogen® [5]
Średni koszt leków przeciwbólowych	zakres zmian $\pm 10\%$ względem wartości początkowej
Koszt miesięcznej opieki paliatywnej	zakres zmian $\pm 10\%$ względem wartości początkowej
Dawka interferonu alfa-2a	możliwy zakres dawkowania określony na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rowerom A®
Podanie temsirolimusu w ramach porady ambulatoryjnej	przyjęto, że koszt jednego podania jest taki sam jak w przypadku interferonu alfa

\*QALY zależy w sposób liniowy od wartości Q-TWiST, wartość QALY jest 12 krotnie niższa od wartości Q-TWiST

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



## 13.2. Ocena niepewności wyników

### 13.2.4. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla parametru ICUR

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono wielokierunkową analizę probabilistyczną. Uwzględniono w niej wpływ na wartość ICUR zmiany wartości następujących parametrów:

- inkrementalne QALY;
- zmiana okresu leczenia temsyrolimusem;
- średnia dawka interferonu alfa-2a.

Wszystkie parametry modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. W przypadku parametru inkrementalnego QALY odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie informacji o wartości p. Dla długości podawania temsyrolimusu odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie informacji o dolnej i górnej granicy 95%-procentowego przedziału ufności dla parametru PFS (czas do progresji choroby), którą również odnaleziono w badaniu *Hudes 2007*. Natomiast zakres wahań dawkowania interferonu alfa-2a wyznaczono w oparciu o zalecaną minimalną oraz maksymalną dawkę podaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rowerom A<sup>®</sup>*.

**Tabela 48.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla parametru ICUR**

Parametr	Lek	Wartość średnia	Błąd standardowy
Inkrementalne QALY (mc)	temsyrolimus vs interferon alfa-2a	1,4	0,44
Długość leczenia (tyg.)	temsyrolimus	17	1,63
Dawka jednorazowa (mg)	interferon alfa-2a	30,2	6,89

Źródło: opracowanie własne

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 10 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu Excel). Na tej podstawie wyznaczono dolną i górną granicę 95%-procentowego przedziału ufności parametru ICUR dla ocenianych interwencji. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie poszerzonej, przedstawia poniższa tabela.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Analogicznie uzyskane wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, przedstawia poniższa tabela:

[REDACTED]

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

### 13.2.5. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla parametru ICER

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono wielokierunkową analizę probabilistyczną. Uwzględniono w niej wpływ na wartość ICER zmiany wartości następujących parametrów:

- inkrementalnego OS dla porównania temsirolimus vs interferon alfa-2a;
- okresu leczenia temsirolimusem;
- średnia dawka interferonu alfa-2a.

Wszystkie parametry modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. Opis metody wyznaczenia 95% przedziału ufności dla parametru OS został przedstawiony w rozdziale 0. Dla długości podawania leku odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie informacji o dolnej i górnej granicy 95-procentowego przedziału ufności dla parametru PFS (czas do progresji choroby), którą odnaleziono w badaniu *Hudes 2007*. Przyjęto, że progresja choroby skutkuje zakończeniem leczenia ze względu na nieskuteczność leku. Natomiast zakres wahań dawkowania interferonu alfa-2a wyznaczono w oparciu o zalecaną minimalną oraz maksymalną dawkę podaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rowerom A®*.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 14. Analiza progowa

Wyniki niniejszej analizy odnieść należy do progu opłacalności równego 3 x PKB per capita (określony w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [37]). Tak określona wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 105 801 PLN za QALY (na podstawie średniego PKB per capita w latach 2008-2010 [27]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 15. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

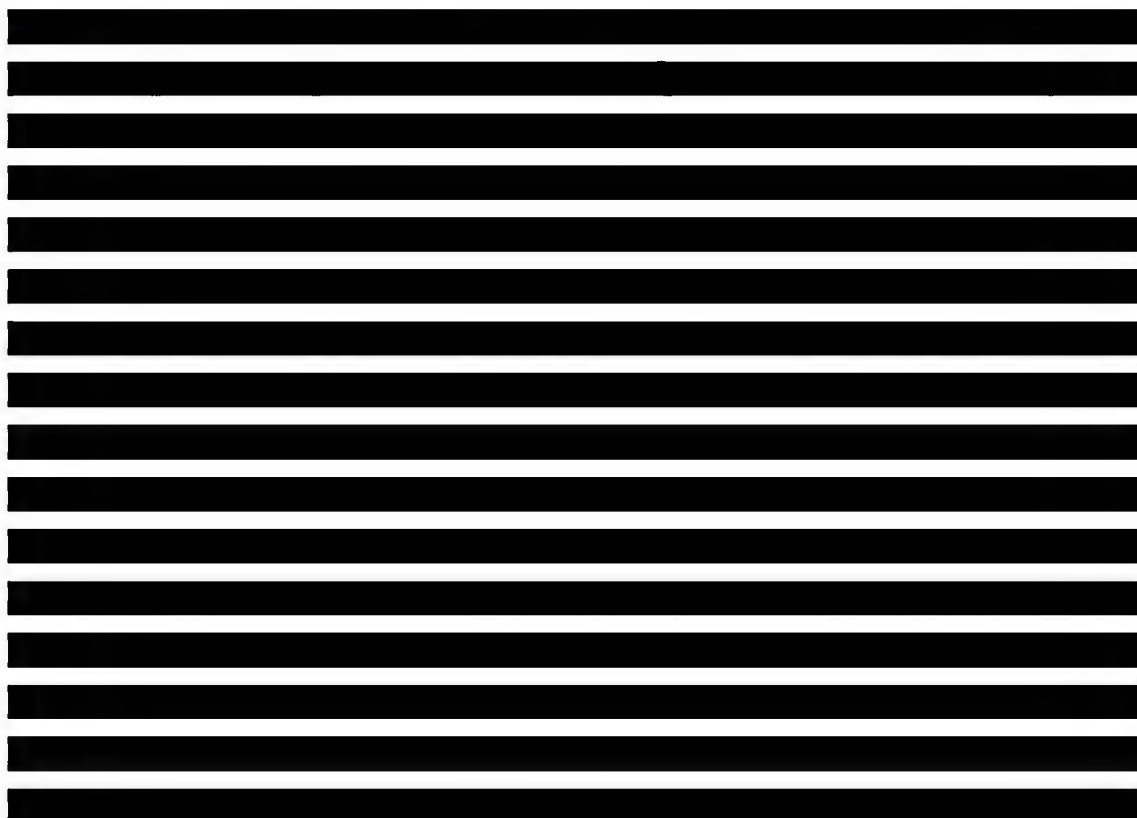
w części klinicznej skuteczność temsirolimusu względem interferonu alfa-2a oceniano na podstawie randomizowanego badania *Hudes 2007* oraz 5 publikacji wykonanych na jego podstawie. W analizie ekonomicznej oparto się na danych z tego samego badania klinicznego oraz publikacji dotyczącej jakości życia: *Zbrozek 2010*. Wykorzystywano punkty końcowe analizowane w części klinicznej. Jako oszacowanie parametru OS w niniejszej analizie wykorzystano wartość średnią, a nie jak w przypadku analizy klinicznej medianę. Nie wykryto innych rozbieżności pomiędzy częścią kliniczną a ekonomiczną.

## 16. Ograniczenia

w analizie ekonomicznej zidentyfikowano kilka ograniczeń wpływających na niepewność oszacowań parametrów branych pod uwagę. Pierwszym z nich jest metodologia oszacowania wartości QALY. Ocena jakości uzyskanego w analizie wyniku jest utrudniona ze względu na brak danych dotyczących zakresów zmienności użytych w obliczeniach parametrów Q-TWiST, pochodzących z publikacji *Zbrozek 2010*, będących miarą efektu zdrowotnego. W publikacji dostępne są jedynie wyniki analizy wrażliwości dla inkrementalnego Q-TWiST, w której zmienianymi parametrami były indeksy użyteczności związane z poszczególnymi stanami zdrowia.

Ponadto w publikacji *Zbrozek 2010* nie przedstawiono miary rozrzutu dla wartości średniej przeżycia całkowitego OS.

## 17. Podsumowanie i wnioski



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 18. Dyskusja

w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (rozdział 8) baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library, CEAR oraz CRD), na podstawie selekcji pełnych tekstów, włączono trzy publikacje na temat efektywności kosztowej temsyrolimusu względem komparatora. Włączono publikację *Thompson Coon 2010*

[35], która zawiera przegląd systematyczny analiz efektywności kosztowej terapii stosowanych w RCC oraz wyniki z modelu PenTAG (ang. *Peninsula Technology Assessment Group*), wykonanego w celu porównania, między innymi, efektywności kosztowej temsyrolimusu względem interferonu alfa-2a stosowanych w pierwszej linii leczenia u chorych o niekorzystnym rokowaniu. Do analizy włączono również publikację *Hoyle 2010* [16], w której wykonano porównanie kosztów-efektywności temsyrolimusu względem interferonu alfa-2aw pierwszej linii leczenia, u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu oraz analizę wykonaną przez wytwórcę (Wyeth) w ramach submisji do NICE [40], w której porównywane jest stosowanie temsyrolimusu i interferonu alfa-2aw pierwszej linii leczenia u chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu. Dwie ostatnie analizy zostały również opisane w publikacji *Thompson Coon 2010*. Nie odnaleziono analizy szacującej koszty leczenia chorych na zaawansowanego raka RCC w Polsce.

Model przedłożony do NICE przez wytwórcę [40] został wykonany jako model Markowa, w którym występują trzy stany: PFS (bez progresji choroby), PD (progresja choroby) oraz zgon. Jednakże, stan PFS rozdzielony został na trzy podstany: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź oraz choroba stabilna. Czas modelowania wynosi 3 lata, zaś długość cyklu 1 miesiąc. Skuteczność kliniczną oraz jakość życia modelowano na podstawie wyników badania *Hudes 2007* [17]; jakość życia została wyznaczona na podstawie parametru Q-TWiST. Model uwzględnia stosowanie porównywanych terapii w stanie PFS, zaś w stanie progresji choroby chorzy otrzymują BSC i drugą linię leczenia. Koszty obejmują koszt leków, podania leków, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych, BSC oraz drugiej linii leczenia. Ze względu na fakt, że wyniki opublikowano jedynie w ramach streszczenia (ang. *appraisal submission*) szczegóły metodyki nie są znane. Wartość LYG w publikacji *Wyeth Pharmaceuticals 2008* [40] wynosiła 0,211, natomiast wartość QALY 0,134.

Przedstawiony w publikacji *Thompson Coon 2010* model PenTAG jest modelem typu Markowa, w którym rozpatrywane są stany PFS, PD oraz zgon. Czas modelowania był w tym modelu równy 10 lat. W modelu przyjęto cykl 6-tygodniowy. Chorzy na

zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są uwzględniani w modelu początkowo w stanie PFS. Kiedy chory znajdzie się w stanie PD, pozostaje w nim aż do zgonu. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu do oszacowania efektu i kosztów. Skuteczność oraz jakość życia w modelu została przyjęta na podstawie modelu przedstawionego przez wytwórcę submisji do NICE [40]. Rozważane koszty obejmują: koszt leków i ich podania, monitorowania, najlepszą opiekę objawową (BSC, ang. *Best Supportive Care*). Koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące dla ocenianych technologii. Koszty i efekty zostały zdyskontowane 3,5% w skali roku.

W publikacji *Hoyle 2010* [16] w celu porównania temsyrolimusu z komparatorem zamieszczono model oparty na „polu pod krzywą” (na podstawie krzywych Weibulla dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera dla punktów końcowych PFS i OS). Wyniki efektywności zaczerpnięto z badania *Hudes 2007*. Model, jak w przypadku poprzednich analiz ekonomicznych, obejmował trzy stany: PFS, PD oraz zgon. Przyjęto 10-letni horyzont czasowy oraz 6-tygodniowy cykl. Na tej podstawie otrzymano wartość QALY równą 0,24, która jest wyższa od wartości otrzymanej w niniejszym raporcie. Za wiarygodniejsze należy uznać jednak oszacowanie na podstawie danych indywidualnych wykorzystanych w publikacji *Zbrozek 2010*, na której oparto niniejszą analizę. Stanowią one bogatsze źródło informacji niż dane uśrednione, na których oparto publikację *Hoyle 2010*. W analizie uwzględniono koszt leku i jego podania, monitorowania leczenia oraz BSC (podstawowej, w analizie wrażliwości również włączono koszt zgonu). Koszty i efekty zdrowotne zdyskontowano na poziomie 3,5% w skali roku.

Podsumowując, wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne, podobnie jak niniejsza analiza, wykonane zostały w oparciu o dane kliniczne z badania *Hudes 2007*. Uwzględniane w modelu składowe kosztowe: koszt leku i podania leku, monitorowania leczenia oraz opieki paliatywnej pokrywają się ze składowymi kosztowymi w pozostałych analizach, przyjmując, że opiece paliatywnej odpowiada BSC. Nie we wszystkich odnalezionych analizach jednakże uwzględniono koszt leczenia działań niepożądanych. Z kolei w analizie przedłożonej do NICE,

uwzględniono dodatkowo koszt kolejnej linii leczenia. Do elementów różniących niniejszą analizę i porównywane, należy zaliczyć czas modelowania, który w niniejszej analizie wynosi około 10 miesięcy, zaś w odnalezionych analizach ekonomicznych wynosi 3 lub 10 lat. W każdym jednak przypadku, przyjęty horyzont czasowy, tak jak w niniejszej analizie, jest dożywotni; różnica w czasie modelowania wynika zaś z konstrukcji modelu. Zebrane wyniki z odnalezionych publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**

**Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu leczonych temsirolimusem i interferonem alfa-2a**

Model	Cel analizy	Źródło	Koszt inkrementalny	LYG inkrementalne	ICER	QALY inkrementalne	ICUR
<b>PenTAG</b>	Temsirolimus vs IFN alfa-2a	<i>Thompson Coon 2010</i> [35]	19 276 £ (97 764 PLN)	0,45	42 902 £ (217 590 PLN)	0,24	81 687 £ (414 350 PLN)
<b>Model przedłożony do NICE przez firmę Wyeth</b>	Temsirolimus vs IFN alfa-2a	<i>Weyth Pharmaceuticals 2008</i> [40]	7 493 £ (38 003 PLN)	0,21	35 577 £ (108 337 PLN)	0,13	55 814 £ (283 077 PLN)
<b>Hoyle 2010</b>	Temsirolimus vs IFN alfa-2a	<i>Hoyle 2010</i> [16]	22 331 £ (113 258 PLN)	0,45	49 701 £ (252 073 PLN)	0,24	94 632 £ (479 954 PLN)

b/d – brak danych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji podanych w tabeli. Wartości w złotych zostały policzone na podstawie średniego kursu Narodowego Banku Polskiego dla funta szterlinga z dnia 27.11.2012

W publikacjach *Hoyle 2010* oraz *Thompson Coon 2010* do obliczenia inkrementalnego QALY wykorzystano użyteczności pochodzące z analizy przedłożonej do NICE przez wytwórcę Wyeth (*submission appraisal 2008*). W analizie wykonanej przez wytwórcę Wyeth jako źródło użyteczności wskazano z kolei badanie *Hudes 2007*, którego ówczesne publikacje nie prezentowały tych wielkości.



Wielkości te ukazały się jedynie w abstrakcie konferencyjnym (cytowane za publikacją *Hyole 2007*) *Thompson Coon in press*<sup>7</sup>.

w modelach opisanych przez te publikacje wskazano 2 stany (poza stanem zgonu) wraz z odpowiadającymi im wartościami użyteczności. Stany te to stan wolny od progresji (0,6) i po progresji (0,45). Dodatkowo OS zaprezentowano przy pomocy mediany. Na potrzeby prezentowanej analizy wykorzystano natomiast publikację do jakości życia *Zbrozek 2010* (opisującą wyniki badania *Hudes 2007*), w której wskazano stany TOX (0,589), w którym chorzy doświadczają działań niepożądanych stopnia 3. lub 4., związanych z leczeniem, REL (0,587), w którym chorzy znajdują się po progresji oraz TWiST (0,689), w którym znajdują się chorzy wolni od progresji i jednocześnie nie doświadczający działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. Wielkość OS przedstawiono przy pomocy skorygowanej średniej. W związku z wykorzystaniem innego zestawu użyteczności niż w prezentowanej analizie, w publikacjach *Hyole 2010* oraz *Thompson Coon 2010* uzyskano inne wielkości QALY. W badaniu *Zbrozek 2010* różnica w wartościach użyteczności pomiędzy stanami jest niższa niż różnica przyjęta w publikacjach *Hyole 2010* oraz *Thompson Coon 2010*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>7</sup> Ponieważ był to najprawdopodobniej artykuł prasowy, którego źródła nie podano, autorom niniejszego opracowania nie udało się odszukać wymienionego abstraktu.

## 19. Załączniki

### 19.1. Niekorzystne rokowanie - definicja

Postać choroby o niekorzystnym rokowaniu w badaniu *Hudes 2007* definiowana jest jako spełnienie co najmniej trzech z następujących prognostycznych czynników ryzyka:

- upływanie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego;
- wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70;
- hemoglobina poniżej dolnej granicy normy;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- dehydrogenaza mleczanowa > 1,5 razy górnej granicy normy;
- więcej niż jeden organ objęty przerzutami.

### 19.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


### 19.3. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych

Tabela 61.

Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR qaly OR hrqol OR euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR sg OR tto OR eq5d OR "eq 5d" OR vas OR "visual analogue scale" OR hui OR "health utilities index") [All Fields]	71 916
#2	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All Fields]	820 270
#3	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All Fields]	3 009 919
#4	#2 AND #3	132 995
#5	(RCC OR MRCC) [All Fields]	7 704
#6	#4 OR #5	133 737
#7	#1 AND #6	330

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 62.**  
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowanaw bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR qaly OR hrqol OR euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR sg OR tto OR eq5d OR "eq 5d" OR vas OR "visual analogue scale" OR hui OR "health utilities index" AND [embase]/lim	218 157
#2	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz AND [embase]/lim	1 276 228
#3	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma AND [embase]/lim	3 953 271
#4	#2 AND #3	184 144
#5	RCC OR MRCC AND [embase]/lim	11 717
#6	#4 OR #5	244 271
#7	#1 AND #6	2 421

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 63.**  
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR qaly OR hrqol OR euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR sg OR tto OR eq5d OR "eq 5d" OR vas OR "visual analogue scale" OR hui OR "health utilities index") [All text]	23 445
#2	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All text]	34 989
#3	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All text]	80 625
#4	#2 AND #3	3 584
#5	(RCC OR MRCC) [All text]	260
#6	#4 OR #5	3 612
#7	#1 AND #6	365

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne



**Tabela 64.**  
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost) [All Fields]	657 507
#2	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All Fields]	820 270
#3	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All Fields]	3 009 919
#4	#2 AND #3	132 995
#5	(RCC OR MRCC) [All Fields]	7 704
#6	#4 OR #5	133 737
#7	#1 AND #6	1 681
#8	(temsirolimus or torisel or "CCI 779" or "CCI-779" or CCI779 or "nsc-683864" or nsc683864 or "nsc 683864") [All Fields]	809
#9	(interferon or interferons or IFN or IFNs) [All Fields]	161 645
#10	#8 AND #9 [All Fields]	187
#11	#7 AND #10	5

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 65.**  
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost AND [embase]/lim	1 321 590
#2	renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz AND [embase]/lim	1 276 228
#3	cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma AND [embase]/lim	3 953 271
#4	#2 AND #3	184 144
#5	RCC OR MRCC AND [embase]/lim	11 717
#6	#4 OR #5	244 271
#7	#1 AND #6	9 393



Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Temsirolimus or torisel or "CCI 779" or "CCI-779" or CCI779 or "nsc-683864" or nsc683864 or "nsc 683864" AND [embase]/lim	4 229
#9	interferon or interferons or IFN or IFNs AND [embase]/lim	337 790
#10	#8 and #9 AND [embase]/lim	1 270
#11	#7 AND #10	153

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

### Tabela 66.

**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost) [All text]	43 638
#2	(renal OR renal* OR kidney OR kidney* OR nephroid OR hypernephroid OR grawitz) [All text]	34 989
#3	(cancer OR neoplasm OR neoplasia OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma) [All text]	80 625
#4	#2 AND #3	3 584
#5	(RCC OR MRCC) [All text]	260
#6	#4 OR #5	3 612
#7	#1 AND #6	951
#8	(Temsirolimus or torisel or "CCI 779" or "CCI-779" or CCI779 or "nsc-683864" or nsc683864 or "nsc 683864") [All text]	53
#9	(interferon or interferons or IFN or IFNs) [All text]	9 189
#10	#8 AND #9	22
#11	#7 AND #10	7

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

## 19.4. Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Tabela 67.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	renal cell carcinoma	9
#2	kidney cancer	0
#3	RCC	7
#4	MRCC	5
#5	temsirolimus	1
#6	torisel	0

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 68.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

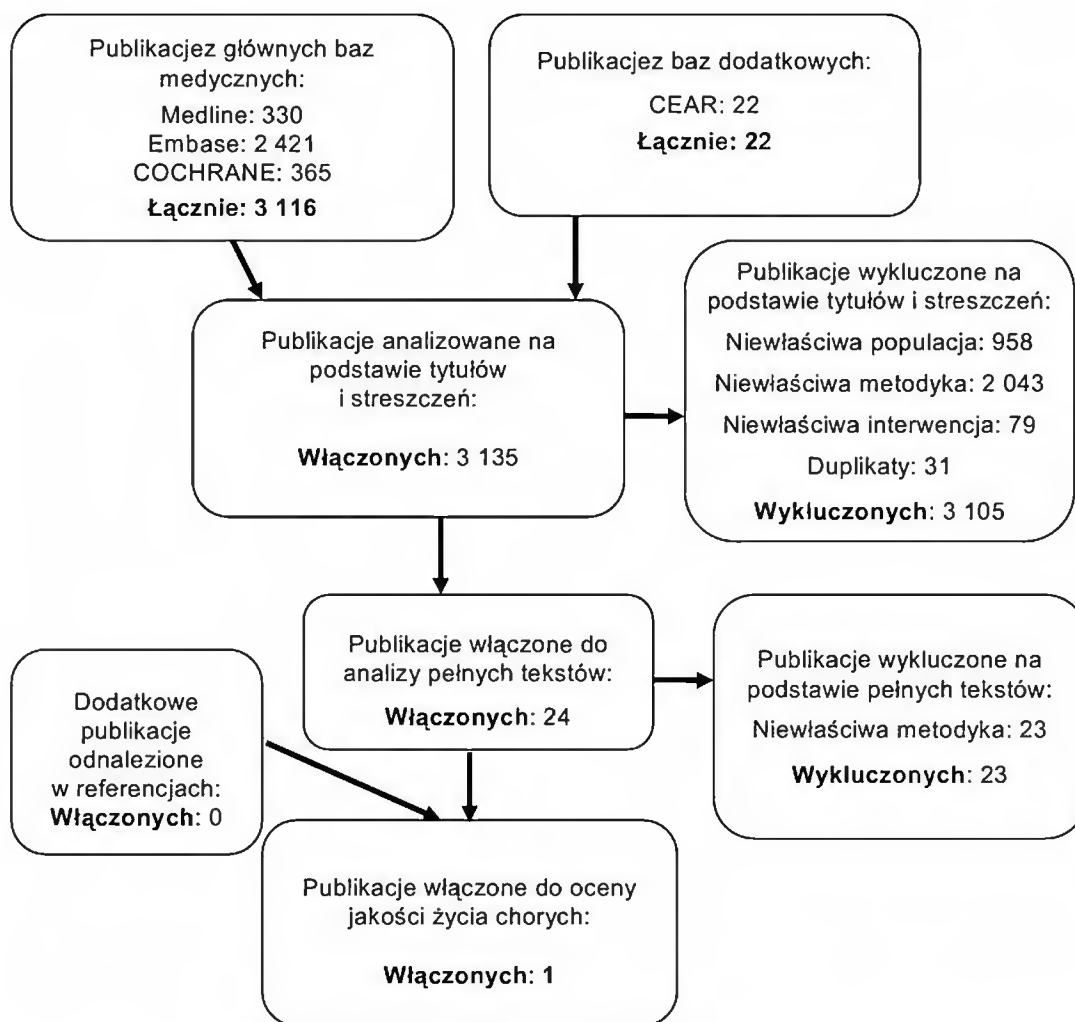
Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	renal cell carcinoma	9
#2	kidney cancer	0
#3	RCC	7
#4	MRCC	5
#5	temsirolimus	1
#6	torisel	0

Data ostatniego wyszukiwania: 28.11.2012 r.

## 19.5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego

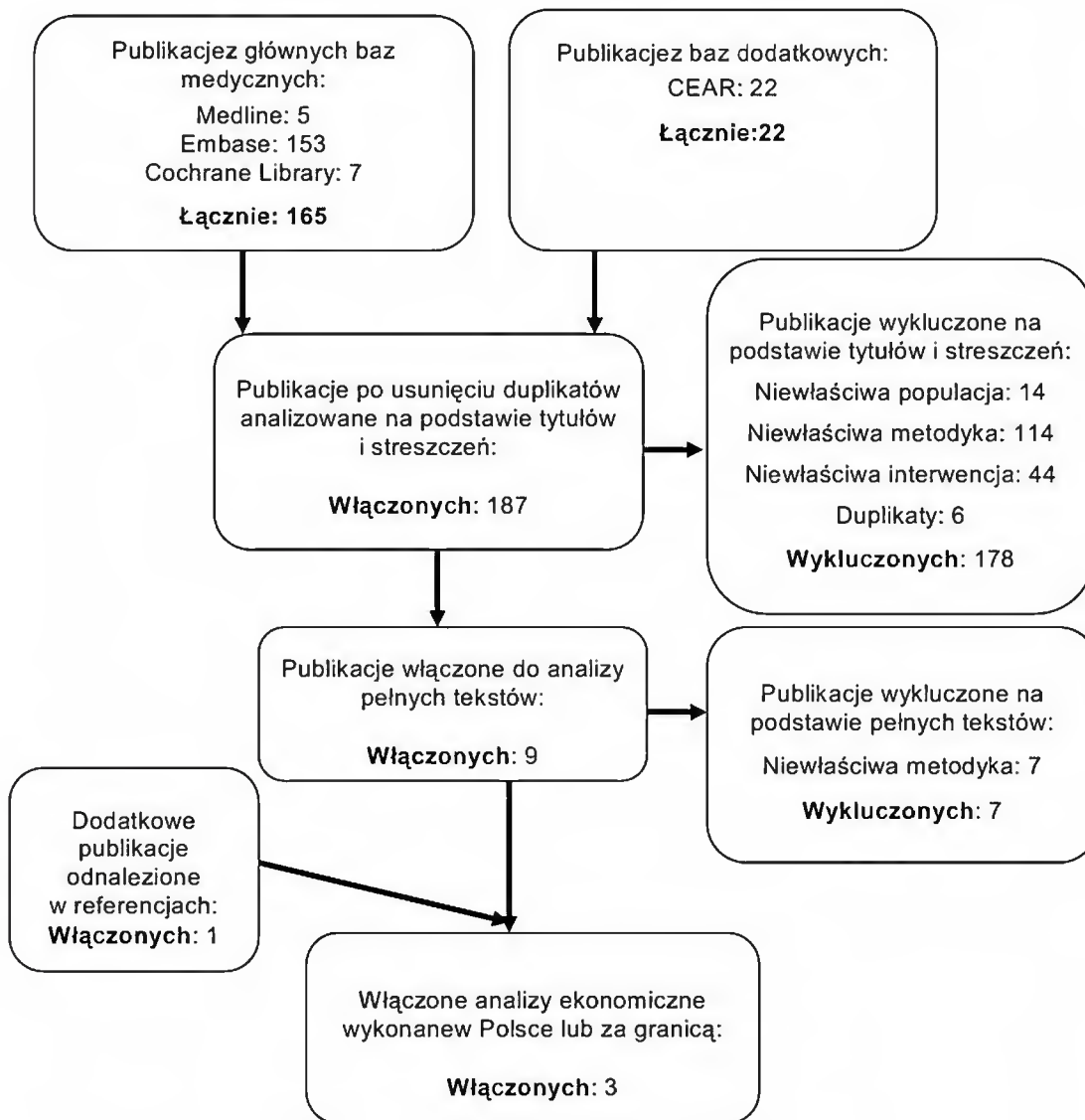
Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 20. Spis tabel



<b>Tabela 1. Stany zdrowia i wartości funkcji użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na raka nerkowokomórkowego.....</b>	<b>18</b>
Tabela 2. Średnie wartości OS wraz z 95% przedziałami ufności dla rozważanych interwencji.....	20
Tabela 3. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 u pacjentów przyjmujących temsyrolimus lub interferon alfa-2a .....	20
Tabela 4. Średnia długość okresów TOX, REL i TWiST .....	22
Tabela 5. Indeksy użyteczności dla okresów TOX, REL, TWiST .....	23
Tabela 6. Wartości wskaźników Q-TWiST i QALY .....	23
Tabela 7. Wartości Q-TWiST i QALY wraz z 95% przedziałami ufności.....	24
 .....	30
 .....	30
Tabela 10. Wycena interferonu alfa-2a.....	31
Tabela 11. Koszt interferonu alfa-2aw okresie leczenia .....	31
Tabela 12. Koszt hospitalizacji w trybie 1-dniowym .....	32
Tabela 13. Koszt podania temsyrolimusu w okresie leczenia .....	34
Tabela 14. Koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią.....	34
Tabela 15. Koszt podania interferonu alfa-2aw ramach wizyty ambulatoryjnej.....	35
Tabela 16. Koszt podania interferonu alfa-2a oraz temsyrolimusu w okresie leczenia .....	35

Tabela 17. Koszt monitorowania leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego podczas terapii temsyrolimusem i interferonem alfa-2a .....	36
Tabela 18. Koszt leczenia wysypki, w perspektywie poszerzonej .....	38
Tabela 19. Koszt leczenia wysypki, w perspektywie płatnika publicznego .....	38
Tabela 20. Koszt leczenia obrzęku obwodowego, w perspektywie poszerzonej .....	39
Tabela 21. Koszt leczenia obrzęku obwodowego, w perspektywie płatnika publicznego .....	39
Tabela 22. Dane dotyczące leczenia hiperglikemii, w perspektywie poszerzonej tożsamej z perspektywą płatnika publicznego .....	40
Tabela 23. Dane dotyczące leczenia leukopenii, w perspektywie poszerzonej .....	41
Tabela 24. Dane dotyczące leczenia leukopenii, w perspektywie płatnika publicznego .....	41
Tabela 25. Średnie koszty leczenia działań niepożądanych w przeliczeniu na pacjenta (PLN).....	42
Tabela 26. Średnie miesięczne koszty najczęściej stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych podawanych chorym na nowotwory, leczonych paliatywnie .....	44
Tabela 27. Miesięczne koszty leków najczęściej stosowanych leków opioidowych.	44
Tabela 28. Średni miesięczny koszt leczenia paliatywnego, różniący oceniane technologie .....	45
Tabela 29. Różniące koszty związane z opieką paliatywną w przyjętym horyzoncie czasowym.....	46
	
 .....	47

[REDACTED]	
[REDACTED]	47
[REDACTED]	
[REDACTED]	48
[REDACTED]	
[REDACTED]	48
[REDACTED]	
[REDACTED]	50
[REDACTED]	
[REDACTED]	53
[REDACTED]	
[REDACTED]	53
[REDACTED]	
[REDACTED]	54
[REDACTED]	
[REDACTED]	54
[REDACTED]	
[REDACTED]	55
[REDACTED]	
[REDACTED]	55
[REDACTED]	
[REDACTED]	56
[REDACTED]	
[REDACTED]	56

Tabela 43. Parametry poddane jednokierunkowej analizie wrażliwości .....	57
--	----



[Redacted]	58
[Redacted]	60
[Redacted]	62
[Redacted]	63

Tabela 48. Parametry rozkładów dla zmiennych użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla parametru ICUR..... 65

[Redacted]	66
[Redacted]	67
[Redacted]	68
[Redacted]	68
[Redacted]	69
[Redacted]	72

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	73

**Tabela 56. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu leczonych temsyrolimusem i interferonem alfa-2a. 78**

[REDACTED]	
[REDACTED]	80
[REDACTED]	
[REDACTED]	81
[REDACTED]	
[REDACTED]	82
[REDACTED]	
[REDACTED]	82

Tabela 61. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań ..... 83

Tabela 62. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań ..... 84

Tabela 63. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań ..... 84

Tabela 64. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań ..... 85

Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	85
Tabela 66. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	86
Tabela 67. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	87
Tabela 68. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	87

## 21. Spis rysunków

Rysunek 1. Analiza progowa dla współczynnika ICER, w zależności od kosztu (ceny zbytu netto) temsyrolimusu – Torisel® (PLN) .....	70
Rysunek 2. Analiza progowa dla współczynnika ICUR, w zależności od kosztu (ceny zbytu netto) temsyrolimusu – Torisel® (PLN) .....	71
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonychw ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	88
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonychw ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanychw Polsce lub za granicą .....	89



## 22. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Bellmunt J. i in., *Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features*. *Annals of Oncology* 2008, 19:1387-02
3. Charakterystyka produktu leczniczego Davercin®
4. Charakterystyka produktu leczniczego Erythromycinum TZF®
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neogen®
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rowerom-A®
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel®
8. Dale D. *Leczenie neutropenii wywołanej chemioterapią przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005 , tom 1, nr 1
9. De Souza P., Maart K., Laurell A. et al. *Results of a phase 3, randomized study of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) and poor prognostic features treated with temsirolimus, interferon[alpha] or the combination of temsirolimus + interferon[alpha]*. *The European Journal of Cancer* 2007, Supplement 5: 282
10. Głowacka A., Jasińska E., Kalinowska A., *Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu - Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2012 r
11. Głowacka A., Jasińska E., Poręba A., *Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego u chorych wcześniej nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu - Analiza kliniczna*, Warszawa 2012 r
12. Główny Urząd Statystyczny, *Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2011*,  
[http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm) (data dostępu: 4.04.2012)
13. Hankins J. *Infusion therapy in clinical practice. 2-nd edition*. W.B. Saunders Company, 2001

14. Hetherington J. i in. *Managing follicular rash related to chemotherapy and monoclonal antibodies*. Nursing Management. Community Oncology 2007; 4: 157-162
15. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. Współczesna Onkologia 2007; 11, 5: 276-282
16. Hoyle M. i in. *Cost-Effectiveness of Temsirolimus for First Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Value in Health 2010, 13(1):61-8
17. Hudes G. i in. *Temsirolimus, Interferon Alfa-2a or both for advanced renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 2007, 356(22), 2271-81
18. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19> (data dostępu: 27.11.2012)
19. Jarosz J., de Walden – Gałuszko K., *EAPC Task Force on the development of Palliative Care in Europe: Poland*, <http://www.eapcnet.org/Policy/CountriesReport.htm>
20. Komunikat NFZ, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2012), <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4793> (data dostępu: 27.11.2012 r.)
21. Lee C.K., Marschner I.C., Simes J.R. i in., *Increase in Cholesterol Predicts Survival Advantage in Renal Cell Carcinoma Patients treated with Temsirolimus*. Clinical Cancer Research 2012, 18: 3188-3196
22. Lynch T. i in. *Epidermal growth factor receptor inhibitor – associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management*. The Oncologist 2007, 12:610-621
23. Łuczak J., Gorzelińska L., *Męczliwość uwarunkowana chorobą nowotworową*. Medycyna Praktyczna Onkologia 2009/01
24. Łuczak J., Kotlińska-Lemieszek A, Kluziak M i in. *Poland: Cancer Pain and Palliative Care*. Journal of Pain and Symptom management 24(2), August 2002
25. Narodowy Bank Polski: Archiwum kursów średnich - Tabela A; <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx>

26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
27. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. W sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski z dnia 9 listopada 2012 r.)
28. Opis projektu *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu* (substancja czynna finansowana w ramach programu: temsyrolimus)
29. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
30. Rolski J., *Krwiotwórcze czynniki wzrostu białych krwinek - zalecenia National Comprehensive Cancer Network*. Medycyna Praktyczna Onkologia 2007/03
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 grudnia 2009 r. W sprawie wykazu cen urzędowych hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych
32. Singer M. *Management of Comorbid Diabetes and Cancer*. Oncology vol. 21, No. 8, July 1, 2007
33. Tatoń J., Szczeklik-Kumala T., Czech A. *Leczenie insuliną: wskazania i kryteria decyzji o rozpoczęciu insulinoterapii, monitoring*. Przewodnik Lekarza
34. The National Cancer Institute (NCI) *Common Toxicity Criteria (CTC)*, Version 3.0
35. Thompson Coon J. i in. *Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment 2010, 14(2):1-184
36. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych
37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
38. [www.lef.org/protocols/heart\\_circulatory/blood\\_disorders\\_02.htm](http://www.lef.org/protocols/heart_circulatory/blood_disorders_02.htm), data dostępu: 13.09.2010



39. World Health Organization. ATC/DDD Index 2010. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (data dostępu 03.04.2012)
40. Wyeth Pharmaceuticals. *Appraisal of the clinical and cost-effectiveness of temsirolimus for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have at least three of six prognostic risk factors*. An appraisal submission for The National Institute for Health and Clinical Excellence. January 2008
41. Yang S., de Souza P., Alemao E., Purvis J. *Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$* , British Journal of Cancer (2010) 102:10 (1456-1460)
42. 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 chemioterapii
43. Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
44. Zbrozek A. i in. *Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma*. Pharmacoeconomics 2010, 28(7): 577-584.