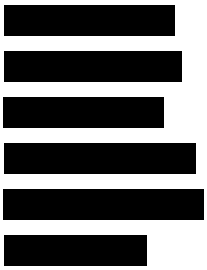
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ZASTOSOWANIE PAZOPANIBU W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z OKREŚLONYMI PODTYPAMI ZAAWANSOWANEGO MIĘSAKA TKANEK MIĘKKICH (ZGODNIE Z CHARAKTERYSTYKĄ PRODUKTU LECZNICZEGO), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI CHEMIOTERAPIĘ W LECZENIU CHOROBY ROZSIANEJ LUB U KTÓRYCH NASTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY W CIĄGU 12 MIESIĘCY OD LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO I (LUB) ADJUWANTOWEGO

Wersja 1.00



Kraków – marzec 2013

[redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

Al. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[redacted]

SPIS TREŚCI

Streszczenie 8

1. Wprowadzenie do analizy 11

1.1. Cel analizy 11

1.2. Problem zdrowotny 11

1.3. Stan aktualny 13

1.4. Interwencja oceniana 16

1.5. Założenia analizy 17

2. Metodyka i dane źródłowe 20

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy 20

2.2. Forma analizy 20

2.3. Perspektywa analizy 20

2.4. Horyzont czasowy analizy 21

2.5. Kryteria kwalifikacji oraz kryteria uniemożliwiające włączenie do programu 21

2.5.1. Kryteria kwalifikacji 21

2.5.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu 22

2.6. Populacja docelowa 23

[redacted]

2.6.3. Podsumowanie oszacowań wielkości populacji docelowej 28

2.7. Populacja ogólna 29

2.8. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej 30

2.8.1. Rozpowszechnienie w populacji mięsaka gładkokomórkowego 31

2.8.2. Rozpowszechnienie w populacji mięsaków inne niż gładkokomórkowy 32

2.8.3. Rozpowszechnienie w pełnej populacji docelowej 32

2.9. Zużycie zasobów 33

2.9.1. Dawkowanie leków 33

2.10. Długość leczenia 35

2.11. Koszty 35

2.11.1. Leki 35

2.11.2. Podanie leków 37

2.11.3. Monitorowanie pacjentów 38

2.11.4. Proponowany instrument podziału ryzyka 39

3. Wyniki analizy 40

3.1. Populacja docelowa 40

3.1.1. Scenariusz aktualny 40

3.1.2. Scenariusz prognozowany 40

3.2. Obecne wydatki płatnika publicznego 41

3.3. Scenariusz aktualny 42

3.4. Scenariusz prognozowany 42

3.4.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS 42

3.4.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS 43

3.5. Wydatki inkrementalne 44

3.5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS 44

3.5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS 45

3.6. Podsumowanie 46

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia 47

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych 47

4.2. Aspekty etyczne i społeczne 47

5. Podsumowanie 49

6. Wnioski 51

7. Dyskusja 52

8. Ograniczenia 56

9. Bibliografia 58

10. Spis elementów 61

10.1. Spis tabel 61

10.2. Spis rysunków 62

10.3. Spis wykresów 62

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania ministerstwa zdrowia 63

12. Aneks 65

12.1. Analiza wrażliwości 65

12.1.1. Wyniki analizy wrażliwości 66

12.1.2. Podsumowanie 68

12.2. Populacja 68

12.2.1. Odnalezione badania epidemiologiczne 68

12.2.2. Liczba nowych zachorowań oraz liczba zgonów na MTM w ciągu roku w Polsce....71
12.2.3. Odsetek chorych na MTM z przerzutami....71
12.2.4. Stopień sprawności według klasyfikacji WHO....72
12.2.5. Odpowiedź na leczenie chemioterapią....72
12.2.6. Rodzaj rozpoznania histopatologicznego mięsaka tkanek miękkich....73
[redacted]....76
12.3. Koszty....80
12.3.1. Koszty schematów chemioterapii....80

INDEKS SKRÓTÓW

ADIC	Schemat chemioterapii w skład którego wchodzą doksorubicyna i dakarbazyna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AP	Schemat chemioterapii w skład którego wchodzą doksorubicyna i cisplatyna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet
D	Schemat chemioterapii w skład którego wchodzi doksorubicyna
IF	Schemat chemioterapii w skład którego wchodzi ifosfamid
IF/ADIC/D/AP	Schemat chemioterapii IF lub ADIC lub D lub AP
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MTM	Mięsak tkanek miękkich
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OUN	Obwodowy układ nerwowy
PL	Program Lekowy
RCC	Rak nerkowokomórkowy *(Renal Cell Carcinoma)*
RCT	Randomizowana próba kliniczna *(Randomized Clinical Trial)*
STS	Mięsak tkanek miękkich *(Soft tissue sarcoma)*

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu (Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM) (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaka tkanek miękkich pazopanibem".

Metodyka Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2013 roku. [redacted]

W analizie, w scenariuszu prognozowanym założono, że pazopanib będzie finansowany w ramach programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich, natomiast populację docelową analizy stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do tego programu lekowego. W scenariuszu aktualnym założono, że pazopanib nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenia mięsaków tkanek miękkich".

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu prognozowanym i aktualnym.

[redacted] [redacted]

Wyniki Populacja

Aktualnie pazopanib nie jest stosowany w lecznictwie MTM. Prognozowana liczebność populacji docelowej wyniesie [redacted]

Wydatki inkrementalne

[redacted]

[redacted]

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich wg obecnie obowiązujących zasad [redacted]

Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania pazopanibu ze środków publicznych, [redacted]

Wnioski [redacted]

[redacted]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu (Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaka tkanek miękkich pazopanibem". Produkt Votrient® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

1.2. Problem zdrowotny

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią rzadką, silnie heterogenną rodzinę nowotworów złośliwych, powstających na podłożu mezenchymalnym. Zmiany nowotworowe mogą zachodzić w każdej tkance pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej jednak wywodzą się z mezodermy, nieco rzadziej z ektodermy. Wysoki potencjał wielokierunkowego różnicowania, a także znaczne rozprzestrzenienie anatomiczne tkanek wywodzących się z mezenchymy sprawia, że MTM powstające na dowolnym etapie różnicowania komórek i w dowolnej lokalizacji organizmu, są wysoce odmienne pod względem histogenetycznym. [1, 2]

Ze względu na budowę morfologiczną mięsaki stanowią guzy lite, wzrastające w obrębie tzw. strefy aktywnej (z ang. reactive zone) lub pseudotorebki (z ang. pseudocapsule). Struktury te tworzone są przez:

- zwartą warstwę komórek nowotworowych
- strefę włóknisto-naczyniową, w której obecne są liczne czynniki prozapalne oddziaływujące na sąsiednie tkanki niezmienione nowotworowo. [3]

Do mięśniaków tkanek miękkich o charakterze złośliwym zalicza się następujące typy histopatologiczne [3]:

- mięsak pęcherzykowaty (alveolar soft-part sarcoma),
- mięsak naczyń krwionośnych (angiosarcoma),
- włókniakomięsak skóry guzowaty (dermatofibrosarcoma protubernas),
- mięsak nabłonkowy (sarcoma epithelioides),
- chrzęstniakomięśniak pozaszkieletowy (chondrosarcoma pars mollium),

- mięsak kościopochodny pozaszkieletowy (osteosarcoma pars mollium),
- mięsak gładkomórkowy (leiomyosarcoma),
- tłuszczakomięsak (liposarcoma),
- włókniakomięsak złośliwy (histiocytoma malignum fibrosum),
- mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (hemangiopericytoma malignum),
- złośliwy mięsak mezenchymalny (mesenchymal malignum),
- nerwiakomięsak (schwannoma malignum),
- złośliwy nerwiak osłonowy (neuroilemmona malignum),
- obwodowe guzy neuroektoredmalne (peripheral neuroectodermal tumor; PNET),
- mięsak prążkowanokomórkowy (rhabdomyosarcoma),
- mięsak maziówkowy o nieznanej histogenezie (synovial sarcoma),
- mięsak bliżej nieokreślony (not otherwise specified, NOS),
- guzy podścieliska przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor, GIST).

[redacted]

[redacted]

Najczęstszym i niejednokrotnie jedynym objawem choroby jest bezbolesny, kilkucentymetrowy guz położony podpowięziowo w okolicach mięśni, który wzrasta systematycznie na przestrzeni kilku tygodni do kilku miesięcy. Chorzy z zaotrzewnową lokalizacją mięśniaka często uskarżają się na uporczywy, rozlany ból jamy brzusznej i okolic lędźwiowych. Na złośliwy charakter guzów wskazuje najczęściej ich bardzo szybki wzrost. [1–3]

Podstawę rozpoznania MTM stanowi wynik badania histopatologicznego przeprowadzonego na materiale pobranym w wyniku biopsji diagnostycznej. Przeprowadzenie biopsji powinno być poprzedzone wywiadem oraz serią badań przedmiotowych i podmiotowych. [2, 3]

Cechą charakterystyczną MTM jest fakt, że niekorzystne czynniki prognostyczne lokalnego nawrotu choroby nie pokrywają się z czynnikami pozwalającymi przewidzieć wystąpienie odległych przerzutów i związanej z występowaniem nowotworu śmiertelności. [5]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego. [6].

1.3. Stan aktualny

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych wskazana jest wielospecjalistyczna indywidualizacja leczenia z uwzględnieniem postępowania uzupełniającego tj. radioterapii i/lub chemioterapii stosowanych przed lub po operacji.

Leczenie radykalne

Podstawowym celem terapeutycznym w MTM jest radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego oraz przerzutów. O zakresie leczenia chirurgicznego decyduje lekarz przeprowadzający operację, mając na uwadze wielkość i lokalizację guza, obecność nacieków do sąsiednich tkanek oraz możliwość/konieczność zastosowania technik rekonstrukcyjnych. W trakcie wykonywania zabiegu dąży się do zachowania kilkucentymetrowego marginesu tkanek zdrowych, w praktyce jednak takie podejście napotyka na szereg trudności wynikających przede wszystkich z umiejscowienia guza pomiędzy kompartymentami o strukturach zwartych, ciężkich do resekcji (np. okostna, powięź mięśniowa). Znaczne kłopoty sprawia także leczenie guzów położonych zaotrzewnowo, głównie z racji szybkiego i bezobjawowego wzrastania do znacznych rozmiarów, naciekania tkanek i organów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania oraz braku rzeczywistych przedziałów mięśniowych, stanowiących najłatwiejsze do wyznaczenia bariery anatomiczne. Obecnie dąży się do przeprowadzania operacji oszczędzających, amputacje przeprowadzane są nie częściej niż w 10% przypadków. [1, 3]

Leczenie radykalne MTM finansowane jest obecnie w lecznictwie szpitalnym w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Radioterapia

Radioterapia u chorych na MTM stanowi leczenie z wyboru w promienioczułych, drobnokomórkowych MTM w połączeniu z chemioterapią. Może być stosowana jako leczenie uzupełniające pooperacyjnie, leczenie paliatywne lub samodzielne leczenie w przypadku guzów potencjalnie operowalnych, ale przy braku możliwości leczenia chirurgicznego (przeciwwskazania do zabiegu lub brak zgody chorego). W przypadku małych (<5 cm) guzów o niskiej złośliwości radioterapia pooperacyjna do dawki całkowitej 60 Gy stosowana jest w przypadku wątpliwości dotyczących zachowania odpowiednich marginesów resekcyjnych. Przy wyższych stopniach złośliwości stosowana jest jako postępowanie

rutynowe w dawce 60–75 Gy. Napromieniowanie powinno objąć wszystkie blizny pooperacyjne. U chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego stosuje się napromienianie w dawce całkowitej 7000–7500 Gy. Radioterapię stosuje się również jako leczenie uzupełniające po operacji MTM. Samodzielna radioterapia (tj. bez jednoczesnego leczenia chirurgicznego) stosowana jest w leczeniu paliatywnym, gdy postępowanie resekcyjne nie jest możliwe. Radioterapii przedoperacyjnej nie zaleca się rutynowo ze względu na jej doświadczalny charakter i możliwe powikłania. Wstępne wskazania do naświetlania przedoperacyjnego obejmują sytuacje, w których zachodzi konieczność zastosowania wolnego przeszczepu w celu pokrycia ubytku skóry lub ograniczenia zasięgu i czasu trwania operacji ze względu na choroby współistniejące, a także u pacjentów o złych czynnikach rokowniczych i wysokim ryzyku istnienia przerzutów odległych, u których wycięcie miejscowe następuje w ramach leczenia paliatywnego lub u chorych z guzami o dużej średnicy, u których nie ma możliwości ich radykalnego wycięcia lub amputacji. [1, 2, 5]

Radioterapia stosowana w leczeniu MTM finansowana jest w lecznictwie szpitalnym w ramach katalogu radioterapii.

Chemioterapia

Rola i miejsce chemioterapii w leczeniu MTM w stadium operacyjnym nie są jeszcze jednoznacznie określone. Jedną z opcji w miejscowo zaawansowanym MTM zlokalizowanym w obrębie kończyny jest zastosowanie przedoperacyjnej, izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykiem w hipertermii. [1] Jako leczenie uzupełniające chemioterapia stosowana zarówno przed, jak i pooperacyjnie jest w dalszym ciągu przedmiotem badań klinicznych [1, 2], jednak przedoperacyjne leczenie może być zastosowane u pacjentów wysokiego ryzyka. [5]

Chemioterapia pełni kluczową rolę w terapii MTM w przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do postępowania resekcyjnego. Obecnie złoty standard postępowania w pierwszej linii leczenia stanowią antracykliny (doksorubicyna, rzadziej epirubucyna). [3] Doksorubicyna jest rutynowo stosowana w dawce 75 mg/m2 w bolusie dożylnym podawanym co 21 dni. [4] W skojarzeniu z antracyklinami w pierwszej linii leczenia może być stosowany ifosfamid, jednakże zasadność takiego postępowania, jak również stosowania innych połączeń doksorubicyny z lekami przeciwnowotworowymi należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Istnieją bowiem przesłanki, że korzyści ze stosowania terapii skojarzonej antracyklin z innymi lekami odnoszą wyłącznie chorzy z guzami o wysokiej wrażliwości toksycznej. [7]

Zalecenia dotyczące postępowania w kolejnych liniach terapii nie są tak jednoznaczne. Ze względu na silne zróżnicowanie histopatologiczne mięsaków tkanek miękkich oraz jednocześnie rzadki charakter choroby, badania projektowane w tej populacji chorych ukierunkowane są najczęściej na wybrane podgrupy pacjentów zawężane do konkretnych typów histopatologicznych. To z kolei utrudnia wyciągnięcie spójnych wniosków w zakresie jednolitego schematu leczenia, który stanowiłby standard postępowania w kolejnych liniach terapii zaawansowanego MTM. Zgodnie z obliczeniami EORTC, aby lek I linii zaawansowanego MTM mógł być uznany za aktywny, w grupie nim leczonej odsetek

pacjentów z 6-miesięcznym okresem wolnym od progresji (PFR) musi być większy od 36–50% (w zależności od typu histopatologicznego MTM). Do potwierdzenia skuteczności terapii II linii konieczne jest, aby odsetek pacjentów z 3-miesięcznym okresem wolnym od progresji wynosił 40% lub więcej, natomiast uzyskanie tego punktu końcowego u 20% lub mniejszej liczby pacjentów pozwala uznać lek za nieaktywny.[8]

W grupie leków wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako aktywne w terapii kolejnych rzutów tj. po niepowodzeniu antracyklin, wymieniane są: ifosfamid, dakarbazyna, trabektedyna oraz gemcytabina z/bez docetakselu, paklitaksel. Inne leki, takie jak daktynomycyna, cisplatyna, metotrekast, etopozyd mają mniejsze znaczenie. Zasadniczo zaleca się, aby w pierwszej kolejności zastosować ifosfamid. [7] Lek ten może być podawany w dawkach standardowych (do 10 mg/m2/cykl) lub wysokich (do 18 mg/m2/cykl). Kolejność wprowadzania dawek nie jest jednoznacznie ustalona. Jeżeli pacjent otrzymywał dawkę standardową, jednakże nie stwierdzono u niego odpowiedzi na leczenie, w kolejnym rzucie można rozważyć opcję wysokodawkową. [7] Efektywność kliniczna poszczególnych leków dotyczy przede wszystkim wybranych typów histolopatogicznych. Zalecenia dotyczące ich stosowania w terapii konkretnych rodzajów histopatologicznych przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [10]

Lek	Linia leczenia	Schemat leczenia	Wskazania z uwzględnieniem typu histopatologicznego
Antracykliny	I linia	W monoterapii lub terapii skojarzonej*	Dowolny typ histopatologiczny MTM
Ifosfamid	I linia	W terapii skojarzonej z doksorubicyną	Mięsak maziówkowy (synovial sarcoma)
	II linia	W monoterapii, dawka standardowa lub podwyższona	
Trabektedyna	II/III linia	W monoterapii	Mięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma) Tłuszczakomięsak (liposarcoma)
Gemcytabina	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem	Mięsak gładkokomórkowy głównie o lokalizacji macicznej (uterine leiomyosarcoma)
Dakarbazyna	≥II linia	W monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną	Nie uszczegółowiono
Taksoidy[b]	II linia	W monoterapii	Mięsak naczyniowy (angiosarcoma)

* badania kliniczne nie wykazały przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią
a) po niepowodzeniu terapii antracyklinami i ifosfamidem
b) głównie wymieniany jest paklitaksel

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [9], trabektedyna finansowana jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich" zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, natomiast pozostałe chemioterapeutyki stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich finansowane są w ramach katalogu chemioterapii poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label").

Zgodnie z brzmieniem PL do leczenia trabektedyną kwalifikowani są pacjenci z zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym MTM o typie histopatologicznym tłuszczakomięsaka lub mięsaka gładkokomórkowego, u których wystąpiła progresja pomimo przynajmniej jednej linii chemioterapii z udziałem doksorubicyny lub ifosfamidu, przy nie więcej niż 3 liniach wcześniejszej chemioterapii.

Oprócz trabektedyny, wskazania rejestracyjne stosowania w II linii leczenia MTM ma tylko pazopanib.

1.4. Interwencja oceniana

Pazopanib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)-α i –β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC50 wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. [10]

Kod ATC: L01XE11 [10]

Podmiot Odpowiedzialny: Glaxo Group Ltd, Wielka Brytania [10]

Postać farmaceutyczna: pazopanib produkowany jest w formie różowych tabletek powlekanych w kształcie kapsułki z napisem GS JT (Votrient® 200 mg) lub GS UHL (Votrient® 400 mg) [10]

Wskazania:

- leczenie dorosłych pacjentów z określonymi podtypami MTM. którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i/lub adjuwantowego.
- leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [10]

Dawkowanie:

Leczenie produktem Votrient® może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka pazopanib wynosi 800 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanib nie powinna być większa niż 800 mg. Nie zaleca się stosowania pazopanib u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. [10]

Data dopuszczenia do obrotu: 14 czerwca 2010 r. [10]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

1.5. Założenia analizy

- Analiza BIA została przeprowadzona w oparciu o dane epidemiologiczne w trzyletnim horyzoncie czasowym, co odpowiada przedziałowi czasu wystarczającemu do ustalenia równowagi na rynku.
- Populacja docelowa została oszacowana w oparciu
- Założono, że co roku do programu będzie włączanych
- Pacjenci będą włączani równomiernie do programu lekowego – co miesiąc jednakowa liczba osób.
- W analizie uwzględniono podział populacji docelowej
- Uwzględniono
- Łączne rozpowszechnienie dla pazopanibu i trabektydyny wśród populacji docelowej zostało oszacowane na podstawie
- Założono, że łączne
- W analizie założono
- Koszty interwencji alternatywnych zostały ustalone w oparciu o najnowsze obwieszczenie Ministra Zdrowia – do analizy użyto urzędową cenę zbytu 1 mg uśrednioną po wszystkich opakowaniach zawierających daną substancję czynną.
- Przyjęto, że marża hurtowa dla wszystkich analizowanych interwencji wyniesie 6% w 2013 roku oraz 5% w latach 2014–2015. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również kalkulacje przyjmując marżę hurtową dla preparatu Votrient® równą 0%.
- Koszty monitorowania pacjentów ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ – dla trabektydyny i pazopanibu jako świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia mięsaka

tkanek miękkich" (ryczałt roczny proporcjonalnie do czasu leczenia), dla pozostałych chemioterapeutyków jako świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii" (koszt naliczony jednorazowo).

- [redacted]Koszty obecnie ponoszone przez NFZ na leczenie pacjentów z populacji docelowej obliczono na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii.[redacted]
- [redacted]Ceny dla obliczeń obecnych kosztów ustalono w oparciu [redacted]
- Pazopanib podawany jest w formie tabletek, co nie generuje dodatkowych kosztów związanych z administracją leku. Koszty podania pozostałych leków (wlew dożylny) zostały ustalone w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ – jako świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu" (dla trabektydyny) oraz „Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym" dla schematów IF/ADIC/D/AP.
- Średni czas leczenia pacjentów otrzymujących poszczególne interwencje ustalono w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej [11].

W poniższej tabeli ([redacted]) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dane populacyjne	Zachorowalność	KRN	[12]
	Odsetek pacjentów w zaawansowanym stadium choroby	Publikacje naukowe	[13]
	Stopień sprawności wg klasyf kacji WHO	Publikacje naukowe	[14]
	Odsetek pacjentów z Odpowiedzią na I linię leczenia	Publikacje naukowe	[15, 16]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	Leki	Informacja otrzymana od Podmiotu Odpowiedzialnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia	[9, 23]
	Podanie leków	Zarządzenie nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami, Zarządzenie nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami	[24][25]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie terapii	Zarządzenie nr 13/2012/DGL Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami	[26]
Czas leczenia	Wyniki analizy CUA	[11]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla pazopanibu. Stanowią ją chorzy spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich" opisanego w rozdziale 2.5.
2. Na podstawie odnalezionych publikacji naukowych, [redacted] oszacowano liczebność populacji docelowej. Szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń znajduje się w rozdziale 2.6.
3. [redacted].
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2013–2015 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Votrient® ze środków publicznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2013–2015 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Votrient® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia przeprowadzenie analizy w wariancie podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [27] analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Votrient® oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej (programy lekowe) dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Votrient® będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od 1 lipca 2013 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [28], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Preparaty Votrient® oraz Yondelis® (trabektedyna) są jedynymi, które posiadają wskazanie refundacyjne w leczeniu zaawansowanego MTM w II rzucie. Z tego powodu należy spodziewać się, że szybko zdobędą one znaczącą przewagę na rynku i tym samym szybko zostanie ustalony stan równowagi. W analizie uwzględniono zatem 3-letni horyzont czasowy, w celu pokazania pełnego spektrum możliwych zmian w wydatkach płatnika publicznego. Należy pamiętać, że wraz z wydłużaniem horyzontu analizy wzrasta niepewność jej wyników.

2.5. Kryteria kwalifikacji oraz kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

W poniższym rozdziale przedstawiono proponowany przez Podmiot Odpowiedzialny kształt kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów do programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich” dla pazopanibu.

2.5.1. Kryteria kwalifikacji

[redacted]

[redacted]

2.5.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

[redacted]

[redacted]

2.6. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią osoby spełniające kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich" opisanego w rozdziale wyżej.

W celu obliczenia wielkości populacji docelowej wykorzystano wiele źródeł danych i zastosowano wielotorowe podejście do problemu. Szacowanie liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego „Leczenie mięsaka tkanek miękkich" przeprowadzono na dwa sposoby:

i. opierając się na danych z badań epidemiologicznych i rejestrów,

[redacted]

Przy szacowaniu populacji docelowej uwzględniono następujące kryteria włączenia/wykluczenia do programu lekowego:

- wiek,
- rodzaj rozpoznania histopatologicznego mięsaka tkanek miękkich,
- stopień sprawności pacjenta według klasyfikacji WHO,

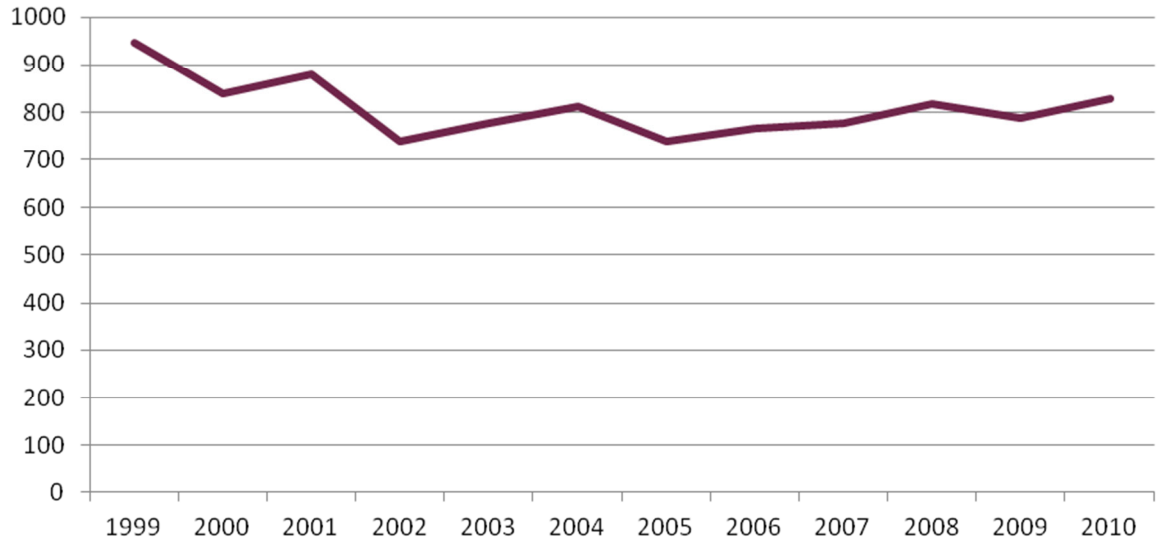
- stopień zaawansowania choroby,
- stopień złośliwości histologicznej guza.

Parametry opisujące pozostałe kryteria włączenia/wykluczenia nie zostały wzięte pod uwagę ze względu na trudność w ich oszacowaniu oraz brak wiarygodnych źródeł danych. Może to prowadzić do niewielkiego przeszacowania wielkości populacji docelowej.

2.6.1. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie badań epidemiologicznych i rejestrów

W celu wyznaczenia wielkości populacji docelowej wykorzystano Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [12], z którego wynika, iż w roku 2010 liczba zachorowań na MTM (kody ICD C48 i C49) wyniosła 828 osoby powyżej 14 roku życia. Niemożliwym było oszacowanie zachorowalności dla osób pełnoletnich (kryterium włączenia do programu). Ponieważ zapadalność na mięsaki tkanek miękkich od 2000 roku nie wykazuje żadnego trendu (Wykres 1), założono, że liczba nowych zachorowań na MTM jest stała w czasie.

Wykres 1.
Liczba nowych zachorowań na MTM (ICD 10 C48, C49) w latach 1999-2010 wśród osób powyżej 14 roku życia



Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (rozdział 2.5.1), populację docelową stanowią osoby z chorobą zaawansowaną, które przeszły leczenie chemioterapią z powodu przerzutów lub nastąpiła u nich progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej. Z dostępnych badań epidemiologicznych wynika, iż odsetek osób z przerzutowym MTM wśród wszystkich chorych na MTM wynosi ok. 37,7% [13]. Odsetek ten przemnożono przez liczbę nowych zachorowań na MTM w Polsce otrzymując (przy założeniu, że pacjenci z zaawansowanym MTM żyją ok. roku) średnią roczną liczbę pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich w Polsce.

Do programu lekowego mogą zostać włączeni jedynie pacjenci ze stopniem złośliwości histologicznej mięsaka średnim lub wysokim. Ze względu na to, że odsetek pacjentów spełniających ten warunek wahał się od 81,4% do aż 99,3% w zależności od badania oraz biorąc pod uwagę fakt, że populacje docelowe tych badań stanowiły głównie osoby rozpoczynające chemioterapię (I linia), podczas gdy populację docelową dla pazopanibu stanowią chorzy mający za sobą co najmniej jedną linię chemioterapii, przyjęto konserwatywnie, iż wszystkie osoby w zaawansowanym stadium nowotworu chorują na mięsaka o średnim lub wysokim stopniu złośliwości histologicznej.

Kolejnym z kryteriów włączenia do programu jest stopień sprawności 0 lub 1 według kryteriów WHO. Zatem z populacji chorych wykluczono pacjentów o stopniu sprawności WHO wyższym niż 1. Dane na ten temat odnaleziono w jednej publikacji (Penel 2011 [14]), z której wynika, iż pacjenci z zaawansowanym mięsakiem tkanki miękkiej spełniający powyższe kryterium włączenia stanowią około 89,1% wszystkich pacjentów z zaawansowanym MTM.

Otrzymaną w powyższy sposób populację chorych podzielono na dwie grupy:

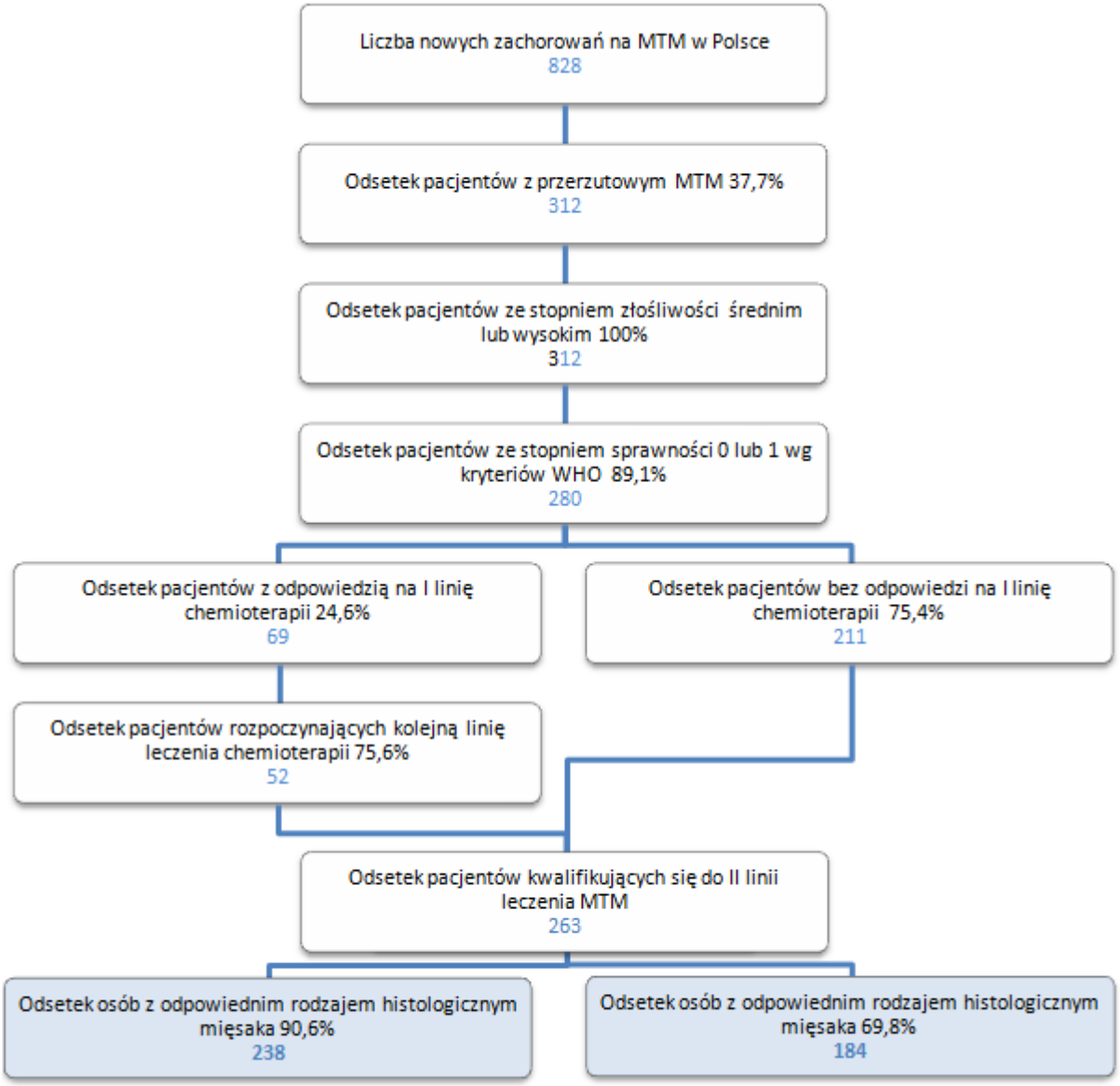
- pacjentów, u których brak było odpowiedzi na leczenie pierwszą linią chemioterapii,
- pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie pierwszą linią chemioterapii.

Pacjenci z pierwszej grupy spełniają kryteria włączenia do programu. Chorzy z drugiej grupy otrzymali odpowiedź na leczenie I linią chemioterapii, jednak na podstawie badań epidemiologicznych można stwierdzić, iż w niedalekim czasie także będą mogli zostać włączeni do programu. Publikacja Leathy 2012 [29] analizuje retrospektywnie chorych na MTM, którzy odpowiedzieli na przynajmniej jedną linię chemioterapii. Spośród wszystkich pacjentów, 75,6% rozpoczęło leczenie w II linii chemioterapii. Zatem przyjęto, iż 75,6% pacjentów z drugiej grupy będzie spełniało kryteria włączenia do programu lekowego.

Z populacji docelowej wykluczono pacjentów których rodzaj histopatologiczny mięsaka uniemożliwia włączenie do programu (rozdział 2.5.2). Korzystając z odnalezionych publikacji udało się ustalić jedynie odsetek chorych na tłuszczakomięsaka spośród wszystkich MTM o kodach ICD-10 C48 i C49 (szczegóły obliczeń można znaleźć w aneksie – rozdział 12.2.6). Założono, iż rozkład poszczególnych rodzajów histopatologicznych mięsaków jest niezależny od stopnia zaawansowania choroby. Ze względu na dosyć sporą rozbieżność danych, w analizie uwzględniono dwie skrajne wartości (wykluczenie odpowiednio 9,4 % oraz 30,2% pacjentów).

Wyniki oszacowania wielkości populacji docelowej przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 1). Szczegółowy opis danych źródłowych oraz oszacowania parametrów wykorzystanych do obliczeń populacji przedstawiono w aneksie (rozdział 12.2).

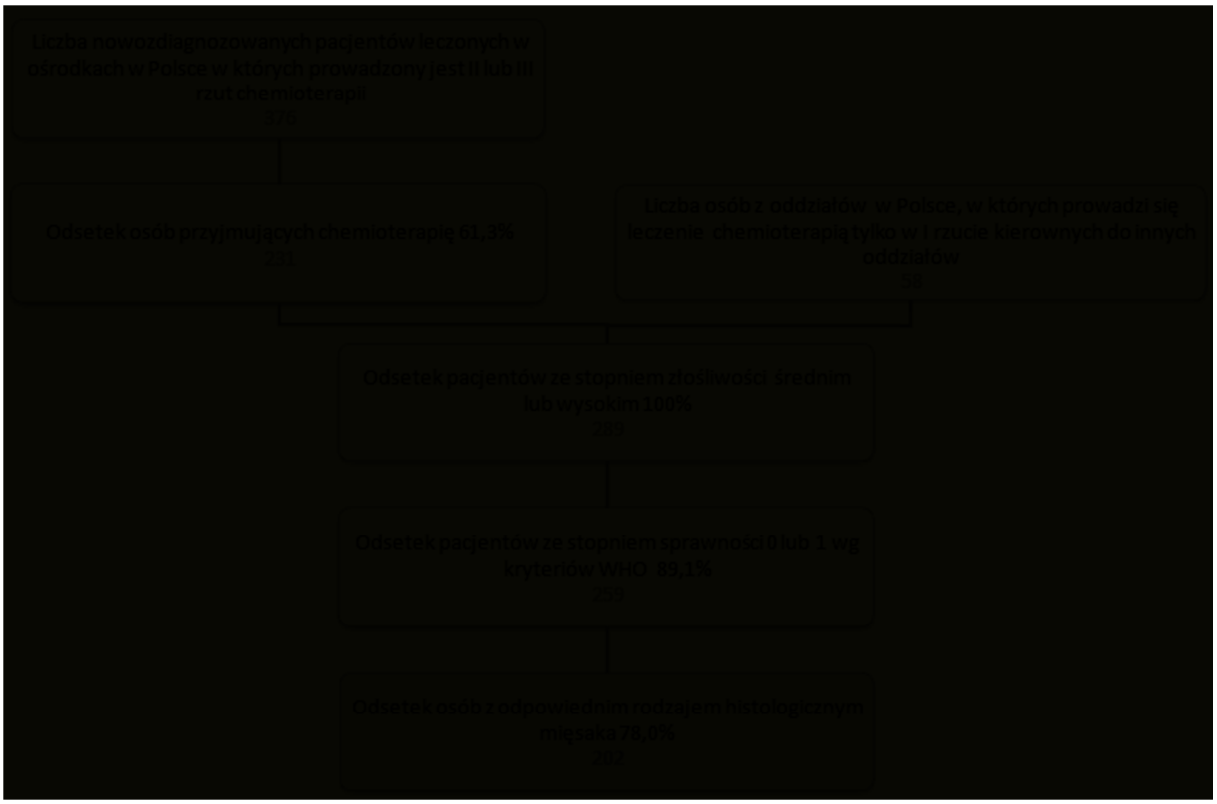
Rysunek 1.
Szczegóły oszacowania populacji docelowej na podstawie badań epidemiologicznych i rejestrów



*Ewentualne różnice między liczba pacjentów w danej grupie a liczbą pacjentów w podgrupach wynikają z zaokrągleń do części całkowitych

[redacted]

Rysunek 2.
Szczegóły oszacowania populacji docelowej [redacted]



2.6.3. Podsumowanie oszacowań wielkości populacji docelowej

W wyniku obliczeń wielkości populacji docelowej otrzymano trzy różne wartości, dwie jako rezultat oszacowań przy pomocy badań [redacted]) oraz jedną jako efekt kumulacji danych [redacted]

Wszystkie otrzymane wartości są zbieżne, zatem biorąc pod uwagę różnorodność źródeł danych można wnioskować, iż oszacowanie populacji docelowej jest dosyć dokładne. Zdecydowano, by wszystkie z obliczonych wielkości populacji docelowej uwzględnić w analizie BIA – jako warianty podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Podsumowanie oszacowań wielkości populacji docelowej analizy BIA

Wariant analizy	Wielkość populacji docelowej
Minimalny	[redacted]
Podstawowy	[redacted]
Maksymalny	[redacted]

2.7. Populacja ogólna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, produkt Votrient® wskazany jest w leczeniu:

i. dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (MTM), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię wleczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

ii. pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC);

Liczebność (i) została oszacowana w oparciu o dane z rozdziału wyżej dotyczącym populacji docelowej przyjmując, że pacjenci ze wskazaniem do terapii pazopanibem mogą mieć dowolny stopień sprawności według klasyfikacji WHO. W celu oszacowania liczby chorych spełniających (ii) posłużono się danymi KRN [12] dotyczącymi zapadalności na raka nerki (kod ICD-10 C64) za rok 2010 wśród osób powyżej 14 roku życia. w Polsce

Tabela 4.
Liczba zachorowań na RCC w Polsce w roku 2010 wśród osób powyżej 14 r.ż.

Płeć	C64
Kobiety	1 889
Mężczyźni	2 718
Suma	**4 607**

Ponieważ Votrient® wskazany jest w pierwszej linii leczenia pacjentów z RCC, można założyć, iż wszyscy nowo rozpoznani pacjenci z rakiem nerki będą się kwalifikowali się do leczenia pazopanibem. Niemożliwym było uzyskanie powyższych danych dla osób powyżej 18 roku życia, co może skutkować niewielkim przeszacowaniem populacji ogólnej pazopanibu.

Kumulując oba wskazania, populacja ogólna dla preparatu Votrient® wynosi ok. 4 832 pacjentów (Tabela 5).

Tabela 5.
Populacja ogólna dla preparatu Votrient®

Wskazanie	Liczba chorych
RCC	4 607
MTM	225
Suma	**4 832**

2.8. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

Podjęcie decyzji o finansowanie pazopanibu w ramach programu lekowego będzie się wiązało ze stopniowym wzrostem liczby pacjentów leczonych tą interwencją w kolejnych latach.

Ponieważ trabektedyna może być finansowana przy rozpoznaniach histopatologicznych mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma) lub tłuszczakomięsaka (lipsarcoma) [4], pacjenci z mięsakiem gładkokomórkowym stanowią część wspólną populacji docelowej dla pazopanibu i populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego dla trabektedyny. Z tego powodu, populację docelową dla pazopanibu podzielono na dwie grupy (mięsaka gładkokomórkowego oraz pozostałych typów histopatologicznych) i oszacowano rozpowszechnienie tego leku dla każdej z grup osobno.

[redacted]

[redacted]

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

2.8.1. Rozpowszechnienie w populacji mięsaka gładkokomórkowego

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

2.8.2. Rozpowszechnienie w populacji mięsaków inne niż gładkokomórkowy

W niniejszej analizie uwzględniono następujące interwencje, którymi mogą być leczeni pacjenci z typami histopatologicznymi mięsakami innymi niż gładkokomórkowy spełniający kryteria włączenia do programu:

[redacted]

[redacted]

2.8.3. Rozpowszechnienie w pełnej populacji docelowej

W celu oszacowania rozpowszechnienia poszczególnych interwencji w populacji docelowej wykorzystano [redacted]

Ważąc powyższym odsetkiem wartości rozpowszechnienia wyznaczone w rozdziałach wyżej (2.8.1 i 2.8.2) otrzymano rozpowszechnienie leków w pełnej populacji docelowej. Liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami przedstawiono poniżej ([redacted]).

[redacted]

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

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

2.9. Zużycie zasobów

2.9.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie preparatu Votrient® przyjęto na podstawie ChPL [10] oraz projektu programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich" otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego. Preparat podaje się doustnie w formie tabletki. Zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. Może być ona modyfikowana (poprzez stopniowe zmniejszanie – każdorazowo o 200 mg) w celu ograniczenia działań niepożądanych. Dawka nie może przekraczać 800 mg. Preparat stosuje się codziennie, do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia.

W leczeniu MTM zalecana dawka trabektedyny wynosi 1,5 mg/m^2 powierzchni ciała, podawana jest w infuzji dożylnej trwającej 24 godziny, z trzytygodniową przerwą pomiędzy cyklami.

Ifosfamid w schemacie chemioterapii IF podawany jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m² powierzchni ciała na dobę przez 5 kolejnych dni. Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6-12 g/m² powierzchni ciała. Cykl leczenia jest powtarzany co 3-4 tygodnie. W analizie przyjęto długość cyklu równą 3,5 tygodnia oraz wielkość dawki równą1,8 g/m².

W schemacie ADIC wykorzystywane są doksorubicyna oraz dakarbazyna. Substancje te podawane są dożylnie, przez pięć pierwszych dni cyklu. Doksorubicyna podawana jest w dawce 15 mg/m^2 na dobę, natomiast dakarbazyna w dawce 150 mg/m^2 na dobę. Długość cyklu wynosi 3 tygodnie.

Doksorubicyna w monoterapii podawana jest dożylnie, w dawce 60-75 mg/m^2 w pierwszym dniu cyklu. Długość cyklu wynosi 3 tygodnie. W analizie przyjęto wysokość dawki równą średniej arytmetycznej z maksymalnej i minimalnej wielkości dawki – 67,5 mg/m^2.

Schemat AP obejmuje leczenie doksorubicyną oraz cisplatyną. Obie z substancji podaje się w pierwszym dniu cyklu, dożylnie, w dawkach odpowiednio 50 mg/m^2 oraz 100 mg/m^2. Leczenie powtarza się co 4 tygodnie.

W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono przyjęte w analizie dawkowanie leków dla wymienionych schematów.

Tabela 12.
Dawkowanie leków w poszczególnych schematach chemioterapii

Substancja	Dawka	Liczba podań na cykl	Długość cyklu [tyg.]
Pazopanib			
Pazopanib	800 mg	codziennie do czasu progresji	
Trabektedyna			
Trabektedyna	1,5 mg/m^2	1	3
IF			
Ifosfamid	1,8 g/m²	5	3,5
ADIC			
Doksorubicyna	15 mg/m^2	5	3
Dakarbazyna	150 mg/m^2	5	
D			
Doksorubicyna	67,5 mg/m^2	1	3
AP			
Doksorubicyna	50 mg/m^2	1	4
Cisplatyna	100 mg/m^2	1	

2.10. Długość leczenia

Średni czas leczenia pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [11]. Dla schematów chemioterapii wykorzystano konserwatywnie czas do progresji dla BSC. Poszczególne wartości liczbowe zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Średni czas leczenia pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne

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

2.11. Koszty

W niniejszej analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,
- monitorowanie pacjentów.

2.11.1. Leki

Ceny zbytu netto dla poszczególnych opakowań preparatu Votrient® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego.

[redacted]

[redacted]

Tabela 14.
[redacted]

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

Ceny dla pozostałych leków zostały ustalone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [9].

W analizie wykorzystano wartości średnie urzędowych cen zbytu wszystkich opakowań zawierających poszczególne substancje. Otrzymane wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Średnie urzędowe ceny zbytu brutto leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Średnia urzędowa cena zbytu 1 mg substancji
Cisplatyna	0,78 zł
Dakarbazyna	0,18 zł
Doksorubicyna	1,04 zł
Ifosfamid	0,11 zł
Pazopanib	[redacted]
Trabektedyna	8 667,00 zł

Ceny hurtowe w kolejnych latach wyznaczono przyjmując marżę równą 6% w 2013 oraz 5% w 2014 i 2015 roku.

Ze względu na sposób wyznaczenia dawki trabektedyny w przeliczeniu na powierzchnię ciała pacjenta koniecznym było określenie tej wielkości. Ponieważ w uwzględnionych w analizie klinicznej badaniach nie odnaleziono tego parametru, dokonano niesystematycznego przeszukania baz publikacji medycznych oraz innych zasobów Internetu. Odnaleziono 2 publikacje o dużej liczebności próby (ponad 3000 osób) dotyczące powierzchni ciała pacjentów leczonych z powodu raka. Według publikacji Sparreboom 2003 [35] średnia powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,73 m^2, natomiast w

badaniu Sacco 2010 [36] wartość tą określono na 1,79 m^2.Ostatecznie w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto 1,73 m^2 (odpowiadająca wadze 65 kg i wzrostowi 170 cm), co wydaje się być wartością zaniżoną biorąc pod uwagę średni wzrost i wagę w Polsce (odpowiednio 169 cm i 71 kg [37]).

Do oszacowania kosztów schematów chemioterapii IF/ADIC/D/AP zostały wykorzystane dane [redacted]. Szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń znajduje się w aneksie (rozdział 12.3.1). Dawkowanie trabektedyny ustalono w oparciu o ChPL Yondelis (1,5 mg/m^2 powierzchni ciała co trzy tygodnie). Koszty poszczególnych schematów leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Koszty leczenia pacjentów z MTM chemioterapią (ceny urzędowe brutto)

Schemat	Rodzaj rozpoznania mięsaka	Koszt substancji czynnych (średnio na tydzień)
IF/ADIC/D/AP	Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	314,22 zł
	Mięsaki inne niż gładkokomórkowy	313,38 zł
Trabektedyna	Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	7 496,96 zł

2.11.2. Podanie leków

Preparat Votrient® podawany jest doustnie w formie tabletek powlekanych, dlatego jego podanie nie wiąże się z żadnymi kosztami.

Trabektedyna finansowana jest w ramach programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich", podawana jest we wlewie dożylnym. W związku z powyższym. koszt podania trabektedyny przyjęty został jako koszt procedury „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu" [38]. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt całkowity
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52	468,00 zł

Pozostałe leki (ifosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna oraz cisplatyna) podawane są we wlewie dożylnym, co wiąże się z hospitalizacją. Katalog świadczeń podstawowych leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia wyszczególnia dwa, według których można wycenić podanie leków w trybie szpitalnym – „Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych" oraz „Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym" wycenione odpowiednio na 11 i 9 punktów. W analizie ustalono konserwatywnie, iż

koszt podania wyżej wymienionych leków odpowiada świadczeniu hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym (na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych)

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt całkowity
5.08.05.0000010	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	52	468,00 zł

Dla każdego ze schematów chemioterapii obliczono średni tygodniowy koszt podania leków. Koszty podania poszczególnych schematów leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Koszty leczenia pacjentów z MTM chemioterapią

Schemat	Rodzaj rozpoznania mięsaka	Koszt podania substancji czynnych (średnio na tydzień)
IF/ADIC/D/AP	**Mięśniakomięsak gładkokomórkowy**	455,00 zł*
	Mięsaki inne niż gładkokomórkowy	666,10 zł*
Trabektedyna	**Mięśniakomięsak gładkokomórkowy**	156,00 zł**

*Szczegółowe obliczenia znajdują się w aneksie (rozdział 12.3.1).
**Hospitalizacja pacjenta co 3 tygodnie

2.11.3. Monitorowanie pacjentów

Monitorowanie pacjentów z MTM leczonych trabektedyną objęte jest świadczeniem podstawowym o nazwie „Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich". Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 20). W analizie przyjęto, iż koszt monitorowania pacjentów leczonych pazopanibem będzie równy kosztowi monitorowania pacjentów leczonych trabektedyną. W rzeczywistości koszt ten będzie mniejszy, gdyż w ramach programu leczenia pazopanibem nie wykonuje się wszystkich badań wykonywanych podczas leczenia trabektedyną. W przypadku schematów chemioterapii jako koszt monitorowania przyjęto koszt świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii". Świadczenie to może być wykonywane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Ponieważ średni czas leczenia chemioterapią w niniejszej analizie wynosi około 8 tygodni, przyjęto iż koszt ten będzie naliczany dla każdego pacjenta jednorazowo.

Tabela 20.
Koszty monitorowania pacjentów

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Uwagi	Cena punktu	Koszt całkowity
5.08.08.0000013	Diagnostyka w programie leczenia mięsaków tkanek miękkich	70,13	- rozliczane jednorazowo raz w roku lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1).	52	3 646,76 zł
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	- nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące	52	260,00 zł

[redacted]

[redacted]

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz aktualny

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu aktualnym [redacted]. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2013-2015 – scenariusz aktualny

Liczba pacjentów	2013	2014	2015
Pazopan b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IF/ADIC/D/AP	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trabektedyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*niezgodność sumowania wynika z przyjętych zaokrągleń wartości liczbowych

3.1.2. Scenariusz prognozowany

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym [redacted] Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania pazopanibu ze środków publicznych przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2013-2015 – scenariusz prognozowany

[redacted]	2013	2014	2015
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2. Obecne wydatki płatnika publicznego

W niniejszej analizie oszacowano obecne wydatki jakie ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem terapii MTM w populacji docelowej. Przyjęto koszty poszczególnych substancji zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (marża hurtowa na poziomie 6%) oraz założono, że płatnik nie poniósł żadnych kosztów związanych z finansowaniem pazopanibu.

W pierwszym kroku, [redacted]

[redacted]

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

3.3. Scenariusz aktualny

W scenariuszu aktualnym płatnik publiczny nie będzie ponosił żadnych kosztów związanych z finansowaniem pazopanibu w latach 2013-2015.

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków, koszt podania leków, koszt monitorowania terapii) wyniosą około [redacted]

Tabela 24.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny

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

3.4. Scenariusz prognozowany

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

3.6. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

[redacted]

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pazopanib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie pazopanibu nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne), gdyż stosowany jest przez pacjenta samodzielnie.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania pazopanibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię MTM. W związku z tym ośrodki te będą w stanie prowadzić również terapię pazopanibem (Votrient®).

Podjęcie decyzji o finansowaniu pazopanibu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu pazopanibu pozwoliłoby na podjęcie leczenia części pacjentów z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu I linii leczenia. Dla tej grupy pacjentów pazopanib jest jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym, dla którego dostępne są wyniki badania III fazy w ocenianym stadium choroby. Dodatkowo, pazopanib jako jedyny lek stosowany obecnie w leczeniu MTM jest podawany doustnie, przez co terapia z wykorzystaniem pazopanibu jest mniej uciążliwa dla pacjentów, co wpływa na poprawę jakości życia i skuteczność leczenia.

Tabela 30.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pazopanibu ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Brak takich danych.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak takich grup.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Dla większości pacjentów z populacji docelowej jedynie pazopanib jest terapią z zarejestrowanym wskazaniem dla II linii leczenia (wyjątek stanowią pacjenci z mięsakiem gładkokomórkowym)
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Poszerzenie dostępu do nowej metody terapeutycznej daje pacjentom możliwość wzrostu atrakcyjności stosowanej terapii z uwagi na doustną formę podania preparatu.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. PODSUMOWANIE

W analizie przedstawiono wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych pazopanibu (Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym stadium wybranych typów histopatologicznych mięsaka tkanek miękkich. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu pazopanibu pozwoliłoby na podjęcie leczenia części pacjentów z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu I linii leczenia. Dla tej grupy pacjentów pazopanib jest jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym, dla którego dostępne są wyniki badania III fazy w ocenianym stadium choroby. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie jedynie dla mięsaka gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka istnieje terapia zarejestrowana w II linii leczenia choroby rozsianej, natomiast dla pozostałych podtypów mięsaków brak jest takich interwencji.

Uwzględniono wydatki związane ze stosowanymi lekami, z podaniem poszczególnych leków oraz z monitorowaniem pacjentów.

Scenariusz aktualny

W scenariuszu aktualnym płatnik publiczny nie będzie ponosił żadnych wydatków związanych z finansowaniem pazopanibu w latach 2013-2015.

Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków, koszt podania leków, koszt monitorowania terapii) wyniosą [redacted]

Scenariusz prognozowany

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wydatki inkrementalne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. WNIOSKI

Wyniki analizy BIA wskazują na [redacted]

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie jedynie dla mięsaka gładkokomórkowego oraz tłuszczakomięsaka istnieje terapia zarejestrowana w II linii leczenia choroby rozsianej, natomiast dla pozostałych podtypów mięsaków brak jest takich interwencji. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu pazopanibu pozwoliłoby na podjęcie leczenia części pacjentów z zaawansowanym MTM po niepowodzeniu I linii leczenia. Dla tej grupy pacjentów pazopanib jest jedynym lekiem ze wskazaniem rejestracyjnym, dla którego dostępne są wyniki badania III fazy w ocenianym stadium choroby. Zatem wdrożenie finansowania pazopanibu w ramach programu lekowego spowoduje dostęp pacjentów do skutecznej terapii, przedłuży czas do progresji choroby i co za tym idzie – znacznie poprawi jakość życia chorych na MTM w Polsce.

7. DYSKUSJA

Niniejsza analiza dotyczy wpływu na budżet płatnika wprowadzenia programu lekowego leczenia wybranych typów histopatologicznych mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) pazopanibem u dorosłych pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia mięsaków tkanek miękkich pazopanibem.

W przypadku guzów zaawansowanych, dających przerzuty i niekwalifikujących się do resekcji, kluczową rolę w leczeniu MTM pełni chemioterapia. Obecnie złoty standard postępowania w pierwszej linii leczenia stanowią antracykliny, natomiast zalecenia dotyczące postępowania w kolejnych liniach terapii nie są tak jednoznaczne. Grupy leków wymieniane jako wskazane w terapii kolejnych rzutów to: ifosfamid, dakarbazyna, trabektedyna oraz gemcytabina z/bez docetakselu, paklitaksel. Niemniej jednak, obok trabektedyny, jedynie pazopanib posiada wskazania rejestracyjne do stosowania w II linii leczenia MTM. Brak jest alternatywnych, zarejestrowanych, standardowych opcji terapeutycznych u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji na antracyklinach i/lub fosfamidzie.

Obecnie, trabektedyna jest finansowana w ramach programu lekowego (od lipca 2012 roku), jednak tylko w przypadku rozpoznania mięśniakomięsaka gładkokomórkowego lub tłuszczakomięsaka. Pozostałe chemioterapeutyki stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich finansowane są w ramach chemioterapii we wskazaniu poza rejestracyjnym.

Populację docelową dla pazopanibu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich pazopanibem". Niemożliwym było oszacowanie parametrów odpowiadających za wszystkie kryteria włączenia/wykluczenia do programu, jednak przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono te mające największy wpływ na wynik końcowy obliczeń. W celu wyznaczenia liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia pazopanibem w ramach programu lekowego skorzystano z wielu różnych źródeł danych, a kalkulacje przeprowadzono na dwa sposoby. Pierwszy sposób obliczania wielkości populacji docelowej zakładał wyjście od danych dotyczących liczby nowych zachorowań na MTM w Polsce (dane KRN). Na podstawie badań epidemiologicznych oszacowano odsetki pacjentów w zaawansowanym stadium choroby – odnaleziono tylko jedno badanie raportujące taki współczynnik, co uniemożliwiło jego walidację. Jednak publikacja ta była oparta na dużej próbie, zatem wartość przyjęta w analizie wydaje się być wiarygodna. Należy jednak zaznaczyć, iż jej diametralna zmiana może wpłynąć na wyniki analizy.

Ponieważ jednym z kryteriów włączenia do programu jest stopień sprawności 0 lub 1 według kryteriów WHO, z populacji wyliczonej w kroku opisanym powyżej należało wykluczyć pacjentów ze stopniem sprawności wg klasyfikacji WHO wyższym niż 1. Dane na ten temat odnaleziono tylko w jednym,

aczkolwiek dużym, przekrojowym badaniu. Należy dodatkowo zaznaczyć, że badanie to analizowało pacjentów dopiero rozpoczynających chemioterapię (I linia), zatem są to osoby o lepszym ogólnym stanie zdrowia niż osoby, które mają już za sobą jeden rzut chemioterapii. Można zatem wnioskować, że dla pacjentów II linii chemioterapii powyższy odsetek jest niższy i przyjęcie współczynnika raportowanego w wyżej wymienionym badaniu jest założeniem konserwatywnym, zawyżającym populację docelową, a tym samym koszty ponoszone przez płatnika publicznego.

Do programu lekowego mogą zostać włączeni jedynie pacjenci ze stopniem złośliwości histologicznej mięsaka średnim lub wysokim. Ze względu na to, że odsetek pacjentów spełniających ten warunek wahał się od 81,4% do aż 99,3% w zależności od badania oraz biorąc pod uwagę fakt, że populacje docelowe tych badań stanowiły głównie osoby rozpoczynające chemioterapię (I linia), podczas gdy populację docelową dla pazopanibu stanowią chorzy mający za sobą co najmniej jedną linię chemioterapii, przyjęto konserwatywnie, iż wszystkie osoby w zaawansowanym stadium nowotworu chorują na mięsaka o średnim lub wysokim stopniu złośliwości histologicznej. Wydaje się mało prawdopodobnym, by rzeczywisty odsetek osób o stopniu złośliwości histologicznym średnim lub wysokim był znacząco niższy.

W kolejnym kroku obliczeń należało określić odsetek osób, które przeszły pierwszą linię chemioterapii i kwalifikują się do kolejnych linii leczenia. Tylko w jednym badaniu raportowano odsetek osób, które po leczeniu w pierwszej linii rozpoczną drugą. Badanie miało jednak jedno ograniczenie – analizowało jedynie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie chemioterapią w jednej z czterech linii. Zakładając, że pacjenci ci odpowiedzieli na I linię leczenia otrzymano odsetek chorych, którzy po rozpoczęciu leczenia I linią będą się kwalifikowali do kolejnych rzutów terapii. Jest to założenie konserwatywne, gdyż wśród populacji tego badania znajdowały się również osoby, które nie odpowiedziały na pierwszą, ale którąś z kolejnych linii leczenia – dla nich powyższy odsetek wynosi 100% (pacjenci, którzy nie odpowiadają na I rzut chemioterapii automatycznie kwalifikują się do leczenia w kolejnych liniach).

Z populacji docelowej wykluczono pacjentów, których rodzaj histopatologiczny mięsaka uniemożliwia włączenie do programu. Odnalezione badania pozwoliły na wiarygodne ustalenie jedynie odsetków jednego typu histopatologicznego MTM wśród mięsaków o kodach ICD-10 C48 lub C49. Ze względu na sporą rozbieżność danych w poszczególnych publikacjach zdecydowano się użyć do analizy dwie istotnie różne wartości uzyskując w ten sposób dwa warianty analizy, co pozwala oszacować zakres w jakim mogą zmieniać się koszty ponoszone przez płatnika publicznego. Niewykluczanie pozostałych typów rozpoznania mięsaka nie wydaje się generować dużych błędów w określeniu wielkości populacji docelowej – może jedynie w minimalnym zakresie ją zwiększyć, co jest założeniem konserwatywnym.

Należy zaznaczyć, że w celu poprawnego przeprowadzenia kalkulacji populacji docelowej należało przyjąć jedno bardzo istotne założenie – iż zapadalność na zaawansowanego MTM jest równa chorobowości tego nowotworu. Tezę ten popiera fakt, iż badania analizujące pacjentów w rozsianym stadium mięsaków raportują, iż mediana przeżycia takich osób to ok. 12 miesięcy. Niemniej jednak

ok. 50% pacjentów żyje dłużej niż rok, zatem założenie to może w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy i trudno jest przewidzieć w jak dużym zakresie.

[redacted]

[redacted]

8. OGRANICZENIA

1. Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane demograficzne, wyniki badań epidemiologicznych oraz innych dostępnych źródeł informacji medycznej. Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem, wynikającym z różnorodności źródeł danych.
2. Nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania w populacji niektórych stanów zdrowia stanowiących kryteria włączenia (lub wykluczenia) do programu lekowego, stąd populacja docelowa jest najprawdopodobniej przeszacowana.

[redacted]

4. Do analizy nie włączono wszystkich schematów chemioterapii stosowanych obecnie w II linii leczenia zaawansowanego MTM w Polsce. Wykorzystano dane dotyczące czterech schematów najczęściej stosowanych w leczeniu mięśniakomięsaka gładkokomórkowego oraz innych typów histopatologicznych MTM.
5. Z powodu braku danych niemożliwe jest określenie, które z aktualnie stosowanych schematów chemioterapii (IF, ADIC, D, AP) będą zastępowane przez pazopanib oraz trabektedynę. Przyjęto, że będą one wypierane proporcjonalnie do udziału w rynku.
6. Jako czas do progresji przy stosowaniu schematów chemioterapii IF, ADIC, D oraz AP przyjęto czas do progresji dla BSC. Jest założenie konserwatywne, gdyż czas ten jest zaniżony co powoduje jednocześnie zaniżenie kosztów terapii zastępowanych.
7. Koszt diagnostyki pacjentów leczonych pazopanibem w programie lekowym przyjęto na podstawie odpowiadającego kosztu w programie lekowym dla trabektedyny. Z powodu mniejszej liczby badań diagnostycznych w przypadku terapii pazopanibem założenie to nieznacznie zawyża koszty dla analizowanej interwencji.
8. Jako koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta w przypadku stosowania schematów chemioterapii przyjęto jednorazowy koszt świadczenia Okresowa ocena chemioterapii. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ świadczenie to powinno być wykonywane nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Biorąc pod uwagę średni czas leczenia chemioterapią przyjęty w niniejszej analizie (ok. 8 tyg.) przyjęto koszt jednorazowy tego świadczenia.
9. Na podstawie publikacji Sparreboom 2003 [35] przyjęto konserwatywne założenie, iż średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,73 m2. Zaznaczyć należy, że dostępna jest również publikacja Sacco 2009 [36], w której powierzchnię ciała dorosłego pacjenta oszacowano na 1,79 m2.

10. W opracowanej analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty leków, które są rozliczone przez NFZ. Wielkość pojedynczej dawki trabektedyny jest uzależniona od masy ciała pacjenta, w związku z czym rzeczywista dawka trabektedyny nie musi być wielokrotnością pojedynczego opakowania tego leku. Z uwagi na to istnieje ryzyko, że część leku nie zostanie wykorzystana, co może prowadzić do generowania dodatkowych kosztów, jakie świadczeniodawca ponosi w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku trabektedyna. Ewentualne koszty tego typu zostały pominięte w analizie wpływu na budżet, jednakże założenie takie jest konserwatywne

9. BIBLIOGRAFIA

1. Krzakowski M (red). Onkologia Kliniczna. Tom II. Warszawa 2006.
2. Krzakowski M (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach zlosliwych - 2011. Tom I. Gdansk 2011.
3. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, et al. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2009; 5(5):198–210.
4. Leczenie zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich przy wykorzystaniu produktu leczniczego trabektedyna (Yondelis®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ – chemioterapii niestandardowej (Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej).pdf (Obiekt application/pdf). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-25-2011-trabektedyna/OT_0387_YONDELIS_%5Btrabektedyna%5D.pdf (6.3.2012).
5. Pisters P, Weiss M, Maki R. Cancer Management, 14th Edition: Soft-Tissue Sarcomas. Cancer Network www.cancernetwork.com/cancer-management/soft-tissue-sarcomas/article/10165/1802713.
[redacted]Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie pazopanibu w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
7. Casali PG, Blay J-Y. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010; 21 Suppl 5:v198–203.
8. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, et al. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). 2002; 38(4):543–549.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031579 (12.3.2013).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (24.2.2012).
11. [redacted] Analiza ekonomiczna. Zastosowanie pazopanibu (Votrient®) w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS) (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.
12. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. http://85.128.14.124/krn/ (15.1.2012).
13. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. The Journal of surgical research. 2007; 141(1):105–114.
14. Penel N, Glabbeke MV, Mathoulin-Pelissier S, et al. Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) and French Sarcoma Group (FSG) study. British journal of cancer. 2011; 104(10):1544–1550.
15. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993; 11(7):1276–1285.
16. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000; 18(14):2676–2684.
17. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. Cancer. 2008; 112(7):1585–1591.
18. Mastrangelo G. Incidence of Soft Tissue Sarcoma and Beyond.

19. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010; 21(5):1106–1111.
20. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003; 57(3):739–747.
[redacted].
22. Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r. http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=3138 (13.9.2012).
24. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910 (13.9.2012).
25. Zarządzenie Nr 95/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5246 (14.1.2013).
26. Zarządzenie Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4819.
27. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625 (13.9.2012).
28. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696 (12.9.2012).
29. Leahy M, Garcia Del Muro X, Reichardt P, et al. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SArcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;
30. Rozporzadzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=018601 (13.9.2012).
31. Zarządzenie Nr 85/2005 z dnia 13 października 2005 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia „Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne”. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=1749.
32. Liberato NL, Marchetti M, Barosi G. Cost Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(6):625–633.
33. Yau T, Swanton C, Chua S, et al. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. Acta Oncologica. 2006; 45(2):196–201.
34. Bramwell VH. Pazopanib and the treatment palette for soft-tissue sarcoma. The Lancet. 2012; 379(9829):1854–1856.
35. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel Pharmacokinetics, Threshold Models, and Dosing Strategies. Journal of Clinical Oncology. 2003; 21(14):2803–2804.
36. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PloS one. 2010; 5(1):e8933.
37. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. - Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (28.9.2012).
38. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911 (29.8.2012).
39. Blay J-Y, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2003; 39(1):64–69.

40. Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. PloS one. 2011; 6(8):e20294.
41. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999; 17(1):150–157.
42. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000; 18(14):2676–2684.
43. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Annals of surgery. 1998; 228(3):355–365.
44. Minchom A, Jones RL, Fisher C, et al. Clinical benefit of second-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. Sarcoma. 2010; 2010:264360.
45. Sleijfer S, Ouali M, Van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2010; 46(1):72–83.
46. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. Cancer. 2003; 97(10):2530–2543.
47. Penel N, Glabbeke MV, Mathoulin-Pelissier S, et al. Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) and French Sarcoma Group (FSG) study. British journal of cancer. 2011; 104(10):1544–1550.
48. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993; 11(7):1276–1285.
49. Mastrangelo G. Incidence of Soft Tissue Sarcoma and Beyond.
50. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. Cancer. 2008; 112(7):1585–1591.
51. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, et al. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. The Journal of surgical research. 2007; 141(1):105–114.
52. Leahy M, Garcia Del Muro X, Reichardt P, et al. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SArcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;
53. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003; 57(3):739–747.
54. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010; 21(5):1106–1111.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1. Aktualne wskazania do stosowania leków cytostatycznych w terapii MTM [10] 15
Tabela 2. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie 18
Tabela 3. Podsumowanie oszacowań wielkości populacji docelowej analizy BIA 28
Tabela 4. Liczba zachorowań na RCC w Polsce w roku 2010 wśród osób powyżej 14 r.ż. 29
Tabela 5. Populacja ogólna dla preparatu Votrient® 29
Tabela 6. Rozpowszechnienie trastuzumabu w populacji kobiet z rozsianym rakiem piersi i nadeskpresją HER-2 (rok 2007) 31
Tabela 7 Rozpowszechnienie interwencji dla mięsaka gładkokomórkowego 31
Tabela 8 Rozpowszechnienie interwencji dla mięsaków innych niż gładkokomórkowy 32
Tabela 9 Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej – wariant podstawowy analizy 33
Tabela 10 Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej – wariant minimalny analizy* 33
Tabela 11 Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej – wariant maksymalny analizy 33
Tabela 12. Dawkowanie leków w poszczególnych schematach chemioterapii 34
Tabela 13. Średni czas leczenia pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne 35
Tabela 14. Ceny preparatu Votrient® (na podstawie informacji od Podmiotu Odpowiedzialnego) 36
Tabela 15. Średnie urzędowe ceny zbytu brutto leków uwzględnionych w analizie 36
Tabela 16. Koszty leczenia pacjentów z MTM chemioterapią (ceny urzędowe brutto) 37
Tabela 17. Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu 37
Tabela 18. Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym (na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych) 38
Tabela 19. Koszty leczenia pacjentów z MTM chemioterapią 38
Tabela 20. Koszty monitorowania pacjentów 39
Tabela 21. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2013-2015 – scenariusz aktualny 40
Tabela 22. Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2013-2015 – scenariusz prognozowany 40
Tabela 23. Obecne roczne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej 41
Tabela 24. Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz aktualny 42
Tabela 25. Wydatki płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS (analiza podstawowa, scenariusz prognozowany) 43
Tabela 26. Wydatki płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS (analiza podstawowa, scenariusz prognozowany) 44
Tabela 27. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS (analiza podstawowa) 44
Tabela 28. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS (analiza podstawowa) 45
Tabela 29. Podsumowanie wyników analizy – analiza podstawowa 46
Tabela 30. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu pazopanibu ze środków publicznych 47
Tabela 31. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet 63
Tabela 32. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości 65
Tabela 33. Całkowite wydatki płatnika – z uwzględnieniem RSS (analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany) 66
Tabela 34. Inkrementalne wydatki płatnika – z uwzględnieniem RSS (analiza wrażliwości) 66
Tabela 35. Całkowite wydatki płatnika – bez uwzględnienia RSS (analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany) 67
Tabela 36. Inkrementalne wydatki płatnika – bez uwzględnienia RSS (analiza wrażliwości) 67

Tabela 37. Odnalezione badania dotyczące populacji 69
Tabela 38. Liczba zachorowań na MTM w Polsce w roku 2010 wśród osób powyżej 14 r.ż. 71
Tabela 39. Dane dotyczące chorych na MTM z przerzutami przedstawione w publikacji Gutierrez 2007 [51]. 71
Tabela 40. Dane na temat sprawności chorych z zaawansowanym MTM 72
Tabela 41. Informacje dotyczące odsetka chorych na MTM z odpowiedzią na leczenie w I linii chemioterapii 72
Tabela 42. Informacje dotyczące odsetka chorych, którzy otrzymali II linię terapii, spośród chorych z pozytywną odpowiedzią na co najmniej I linię leczenia 73
Tabela 43. Odnalezione dane na temat liczby chorych z MTM o rozpoznaniu innym niż C48 i C49 74
Tabela 44. Dane dotyczące odsetka chorych na tłuszczakomięsaka 75
Tabela 45. Dane dotyczące odsetka chorych na mięsaka gładkokomórkowego 75
Tabela 46. Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z MTM na poszczególnych oddziałach w Polsce 76
Tabela 47. Liczba chorych przyjmujących chemioterapię wśród osób nowo zdiagnozowanych 78
Tabela 48. Odsetek pacjentów przyjmujących chemioterapię wśród pacjentów nowo zdiagnozowanych 80
Tabela 49. [redacted] 80
Tabela 50. Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii w II rzucie leczenia MTM 81
Tabela 51. Średnia urzędowa cena zbytu 1 mg substancji czynnych stosowanych w II rzucie chemioterapii 83
Tabela 52. Koszt podania leku we wlewie dożylnym 83
Tabela 53. Koszt chemioterapii w II rzucie leczenia MTM 84
Tabela 54. Koszty leczenia chemioterapią poszczególnych typów mięsaków tkanek miękkich 84
Tabela 55. Średni koszt chemioterapii dla mięsaków innych niż gładkokomórkowy 85
Tabela 56. Średni koszt chemioterapii 85

10.2. Spis rysunków

[redacted]1. Szczegóły oszacowania populacji docelowej na podstawie badań epidemiologicznych i rejestrów 26
[redacted] 28

10.3. Spis wykresów

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na MTM (ICD 10 C48, C49) w latach 1999-2010 wśród osób powyżej 14 roku życia 24

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 31.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.7	29
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	2.6	23
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Nie dotyczy	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (…)	2.8.3	32
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	3.2	41
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda** decyzji o objęciu refundacją (…)	3.3	42
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda** decyzję o objęciu refundacją (…)	3.4	42
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (…)	3.5	44
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (…)	12.1.2	68
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (…) oraz prognoz (…)	1.5	17
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (…) oraz prognoz (…), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	1.5	17
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (…) oraz prognozy (…)	Dołączono	
§ 6.2		

Wymaganie		Rozdział	Strona/Tabela
Oszacowania (…) oraz prognozy (…) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.		2.4	21
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (…). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.		12.1	65
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (…), oszacowania (…) oraz prognozy (…) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	3	40
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.		2.11.1	35
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;		9	58
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		9	58

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 32.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2013	2014	2015	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

12.1.1. Wyniki analizy wrażliwości

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

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

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

12.1.2. Podsumowanie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant B1) dla całkowitych wydatków inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego.

[redacted] wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem aktualnym oszacowano na [redacted]

12.2. Populacja

12.2.1. Odnalezione badania epidemiologiczne

W celu wyszukania doniesień naukowych pozwalających wyznaczyć liczebność populacji docelowej dokonano niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu. Odnalezione publikacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Odnalezione badania dotyczące populacji

Badanie	Okres trwania badania	Populacja docelowa badania	Liczebność populacji docelowej	Źródło danych	Czy wykorzystano w analizie
Antman 1993 [15]	1987-1989	Chorzy z przerzutowym lub niewycinalnym MTM, leczeni chemioterapią.	339	SWOG, CALGB	Tak
Blay 2003 [39]	1976-1990	Chorzy z lokalnie zaawansowanym, niewycinalnym MTM i/lub odległymi przerzutami, leczenia leczeni I linią chemioterapii z minimalnym czasem obserwacji 5 lat (lub do śmierci)	1 888	EORTC STBSG	Nie
Ducimetiere 2011 [40]	2005-2007	Nowo zdiagnozowani chorzy na mięsaka (w tym również MTM)	748 (w tym MTM 433)	Region Rhone-Alps	Nie
Glabbeke 1999 [41]	Nie podano	Chorzy z zaawansowanym MTM, leczeni w I linii chemioterapii	2 185	EORTC	Nie
Gutierrez 2007 [13]	1981-2004	Chorzy z MTM	8 249	FCDS	Tak
Karavasilis 2008 [17]	1991-2005	Chorzy z zaawansowanym i/lub przerzutowym MTM otrzymujący I linię chemioterapii	488	The Royal Marsden Hospital	Tak
Leahy 2012 [29]	2004-2009	Chorzy z przerzutowym MTM z odpowiedzią na chemioterapię	213	SABINE	Tak
Le Cesne 2000 [42]	1992-1995	Chorzy z postępowym, przerzutowym lub niewycinalnym MTM, leczeni chemioterapią.	280	EORTC STBSG	Tak
Lewis 1998 [43]	1982-1997	Chorzy przyjmujący leczenie na zaotrzewnowego MTM	500	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Nie
Mastrangelo 2012 [16]	Veneto:2007-2008, Aquitaine: 2007-2008, Rhone-Alps: 2005-2006	Nowo zdiagnozowani chorzy na mięsaka (w tym również MTM)	1 558 (w tym MTM 968)	Regiony Veneto, Aquitaine, Rhone-Alps	Tak
Minchom 2010 [44]	1991-2005	Chorzy z zaawansowanym MTM leczeni w II linii chemioterapii	379	The Royal Marsden Hospital	Nie
Penel 2011 [14]	EORTC: 1976-2001, FSG: 1994-2008	Chorzy z zaawansowanym lub przerzutowym MTM leczeni chemioterapią w I linii	3 405	EORTC, FSG	Tak
Sleijfer 2010 [45]	Nie podano	Pacjenci z zaawansowanym MTM leczeni I linią chemioterapii	1 337	EORTC STBSG	Nie
Zagars 2003a [46]	1960-1999	Chorzy z miejscowym MTM, bez przerzutów, którzy przeszli operację całkowitego wycięcia guza oraz radioterapię	1 225	The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center	Nie
Zagars 2003b [20]	1960-1999	Osoby z MTM po operacji i radioterapii z pierwszym nawrotem choroby	402	The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center	Tak

Badanie	Okres trwania badania	Populacja docelowa badania	Liczebność populacji docelowej	Źródło danych	Czy wykorzystano w analizie
Wimber 2009 [19]	1984-2004	Chorzy na MTM	5 333	Austrian National Cancer Registry	Tak

Publikacje odrzucone

Po analizie tekstów publikacji odrzucono publikacje wymienione pod spodem.

Badania Blay 2003 [39], Sleijfer 2010 [45], Glabbeke 1999 [41], Le Cesne 2000 [42] oraz Penel 2011 [47] zawierały analizę danych z tego samego źródła – bazy EORTC-STBSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group). Grupa EORTC przeprowadziła serię doświadczeń badających skuteczność różnych schematów chemioterapii w zaawansowanym i przerzutowym MTM. Wszystkie informacje zgromadzone podczas doświadczeń zostały zebrane przez EORTC Data Center i umożliwiły dokonanie retrospektywnych analiz zaprezentowanych w powyższych publikacjach.

W badaniu Penel 2011 [3] analizowane są dodatkowo informacje dotyczące pacjentów z MTM pochodzące z bazy danych FSG (French Sarcoma Group). Populacja tego badania jest największa i uwzględnia populacje chorych opisane w publikacjach Antman 1993 [15], Blay 2003 [39], Sleijfer 2010 [45], oraz Glabbeke 1999 [41]. Wszystkie parametry potrzebne do analizy, które raportują te trzy badania opisane są również w doniesieniu Penel 2011 [3]. Dlatego zrezygnowano z dalszej analizy powyższych artykułów i wykorzystano jedynie publikację Penel 2011 [3]. Wyjątkiem jest oszacowanie odsetka chorych, którzy mają pozytywną odpowiedź na I linię leczenia, gdyż te informacje były zawarte wyłącznie w doniesieniu Le Cesne 2000 [48].

Badanie Mastrangelo 2012 [49] analizuje dane epidemiologiczne na temat chorych na MTM z regionów Rhone-Alps, Veneto oraz Aquitaine. Natomiast wyniki publikacji Ducimetiere 2011 [40] oparte są jedynie o informacje dotyczące pacjentów zamieszkałych region Rhone-Alps, więc większość populacji tego badania zawiera się w populacji Mastrangelo 2012 [49]. Dlatego postanowiono, by do analizy wykorzystać tylko Mastrangelo 2012 [49].

Badania Minchom 2010 [44] oraz Karavasilis 2008 [50] korzystały z tego samego źródła danych (szczegóły Tabela 37). Populacja rozważana w obu doniesieniach to chorzy z zaawansowanym MTM przyjmujący chemioterapią paliatywną. W publikacji Minchom 2010 [44] rozważano osoby leczone drugą linią, a w Karavasilis 2008 [50] – pierwszą. Populacja opisana w Karavasilis 2008 [50] jest liczniejsza oraz zawiera populację chorych analizowaną w Minchom 2010 [44]. Z tego powodu zdecydowano o wykorzystaniu jedynie danych z doniesiania Karavasilis 2008 [50].

Doniesienie Lewis 1998 [43] zawierało analizę leczenia i przeżycia chorych z zaotrzewnowym MTM, który stanowi tylko ok. 10% wszystkich rozpoznań MTM. Badanie zostało odrzucone więc z powodu zbyt ograniczonej populacji.

Badanie Zagars 2003a [46] nie zostało wzięte pod uwagę w analizie, ponieważ dotyczyło jedynie chorych z miejscowym MTM, którzy nie mają przerzutów, co nie zgadza się z populacją docelową dla preparatu Votrient®.

12.2.2. Liczba nowych zachorowań oraz liczba zgonów na MTM w ciągu roku w Polsce

Na podstawie danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [12] za rok 2010 wyznaczono liczbę nowych zachorowań na MTM (kody ICD-10: C48, C49) wśród osób powyżej 14 roku życia. w Polsce. Niemożliwym było uzyskanie tych danych dla osób powyżej 18 roku życia., co może skutkować niewielkim przeszacowaniem populacji. W tabeli poniżej (Tabela 38) zestawiono otrzymane dane.

Tabela 38.
Liczba zachorowań na MTM w Polsce w roku 2010 wśród osób powyżej 14 r.ż.

Płeć	C48	C49	Suma
Kobiety	91	308	399
Mężczyźni	85	344	429
Suma	**176**	**652**	**828**

12.2.3. Odsetek chorych na MTM z przerzutami

Liczba chorych na MTM, u których wystąpiły przerzuty została przedstawiona jedynie w badaniu Gutierrez 2007 [51].

Uzyskany odsetek wynosi 37,70%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Dane dotyczące chorych na MTM z przerzutami przedstawione w publikacji Gutierrez 2007 [51].

Parametr	Wartość	Odsetek
Liczebność populacji docelowej badania	8 249	100%
Liczba chorych z przerzutami		
Do regionalnych węzłów chłonnych	1 762	21,36%
Odległymi	1 348	16,34%
Razem	3 110	37,70%

12.2.4. Stopień sprawności według klasyfikacji WHO

Informacje na temat stopnia sprawności chorych na zaawansowanego MTM znajdowały się w jedynie publikacji Penel 2011 [47]. Przy obliczeniu odsetka osób ze stopniem sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO nie brano pod uwagę braków danych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Dane na temat sprawności chorych z zaawansowanym MTM

Parametr	Wartość
Stopień sprawności według kryteriów WHO	
Brak danych	189
0	1367
1	1518
2	326
3	5
Odsetek osób ze stopniem sprawności 0 lub 1 wg WHO	89,71%

Wartość wykorzystana w analizie podstawowej jest zapewne lekko przeszacowana, ponieważ badanie Penel 2011 [47] dotyczyło chorych leczonych I linią chemioterapii, podczas gdy jednym z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest wcześniejsze leczenie przynajmniej jednym schematem chemioterapii lub progresja choroby po chemioterapii neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej. Można zatem podejrzewać, że stan ogólny chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego jest gorszy od stanu chorych przyjmujących I linię chemioterapii.

12.2.5. Odpowiedź na leczenie chemioterapią

Liczba chorych na MTM, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie I linią chemioterapii została przedstawiona w publikacjach Antman 1993 [48] oraz Le Cesne 2000 [42]. Uzyskane z nich informacje przedstawia poniższa tabela (Tabela 41).

Tabela 41.
Informacje dotyczące odsetka chorych na MTM z odpowiedzią na leczenie w I linii chemioterapii

Publikacja	Liczebność populacji docelowej	Liczba chorych z odpowiedzią na leczenie	Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie
Antman 1993	339	92	27,14%
Le Cesne 2000	280	62	22,14%
Wartość wykorzystana w analizie			24,64%

Uzyskane odsetki miały zbliżone wartości. W analizie wykorzystano więc ich średnią arytmetyczną.

W publikacji Leathy 2012 [29] autorzy analizowali chorych na przerzutowego MTM, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przynajmniej jedną linią chemioterapii. Spośród wszystkich pacjentów zostali wyszczególnieni ci, którzy po przejściu I linii chemioterapii rozpoczynali leczenie II linią (Tabela 42). Odsetek ten został wykorzystany w analizie do obliczenia liczby osób z odpowiedzią na I linię chemioterapii, którzy będą się kwalifikować do leczenia kolejnymi liniami, a więc potencjalnie spełnią kryteria włączenia do programu lekowego leczenia MTM. Należy zaznaczyć, iż jest to założenie konserwatywne – w rzeczywistości odsetek ten będzie prawdopodobnie niższy, gdyż w populacji docelowej badania były również osoby, które odpowiedziały dopiero na kolejne (po pierwszej) linie chemioterapii.

Tabela 42.
Informacje dotyczące odsetka chorych, którzy otrzymali II linię terapii, spośród chorych z pozytywną odpowiedzią na co najmniej I linię leczenia

Publikacja	Liczebność populacji docelowej	Liczba chorych, którzy będą leczeni w II linii	Odsetek chorych, którzy będą leczeni w II linii
Leathy 2012 [52]	213	161	75,59%
Wartość wykorzystana w analizie			**75,59%**

12.2.6. Rodzaj rozpoznania histopatologicznego mięsaka tkanek miękkich

W analizie wykorzystano 6 publikacji zawierających informacje o rozpoznaniu histopatologicznym mięsaka tkanek miękkich wśród badanych populacji.

Do programu lekowego kwalifikowani są chorzy z rozpoznaniem o kodzie IDC-10 C48 lub C49 oraz z odpowiednim typem MTM (szczegóły w rozdziale 2.5). Z populacji docelowej należało wyłączyć pacjentów z typami histopatologicznym mięsaka, które uniemożliwiają włączenie do programu wśród wszystkich chorych na MTM z rozpoznaniem C48 lub C49. Ponieważ część z wykorzystanych publikacji dokumentuje również MTM o kodach innych niż C48 i C49, należało obliczyć, ile osób z populacji docelowej każdego badania choruje na MTM o kodzie rozpoznania C48 lub C49. W poniższej tabeli zostały zestawione uzyskane wyniki (Tabela 43).

Tabela 43.
Odnalezione dane na temat liczby chorych z MTM o rozpoznaniu innym niż C48 i C49

Rodzaj rozpoznania histopatologicznego	Kod ICD-10	Gutierrez 2007 [51]	Karavasilis 2008 [50]	Penel 2011 [47]	Zagars 2003b [53]	Mastrangelo 2012 [49]	Wimber 2009 [19]
Liczebność populacji docelowej badania		**8 249**	**488**	**3 405**	**402**	**968**	**5 333**
Mięsak Kaposiego	C46	0	0	0	0	0	87
Mięsak Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne	C41	0	0	0	0	20	0
Mięsak kościopochodny pozakostny	C40	0	0	0	0	10	0
Włókniakomięsak guzowaty skóry	C44.9	0	0	0	0	98	0
Nieznany	x	0	0	177	0	0	0
suma		**0**	**0**	**177**	**0**	**128**	**87**
Oszacowanie liczby chorych o kodach rozpoznań C48 i C49		**8 249**	**488**	**3 228**	**402**	**840**	**5 246**

Następnie obliczono odsetek chorych na MTM, którzy ze względu na typ histopatologiczny nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego. W dostępnych publikacjach odnaleziono wiarygodne dane jedynie na temat tłuszczakomięsaka. W badaniu Mastrangelo 2012 [49] zawarte były informacje dotyczące mięśniakomięsaków prążkowano komórkowych innych niż pleomorficzne i pęcherzykowe (typu zarodkowego oraz wrzecionowatokomórkowego), jednak ze względu na pojedyncze źródło danych postanowiono nie uwzględniać tego typu histopatologicznego w dalszej analizie. Cześć badań zawierała również informacje na temat mięsaka bliżej nieokreślonego lub mięsaka niesklasyfikowanego. Jednak ze względu na trudność w określeniu warunków, które musiały być spełnione by mięsak został za taki uznany oraz duże różnice pomiędzy odsetkami dla poszczególnych badań zdecydowano, by nie brać tych informacji pod uwagę.

Wyznaczone wartości, które wykorzystano w analizie, zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 44).

Odsetki raportowane w poszczególnych badaniach są sobie bliskie, dlatego do analizy podstawowej przyjęto ich średnią arytmetyczną ważoną liczbą chorych o kodach rozpoznań C48 i C49. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej dla wariantu minimalnego analizy została użyta wartość największa (pochodząca z publikacji Zagras 2003b [53]) zaniżająca liczbę chorych.

Tabela 44.
Dane dotyczące odsetka chorych na tłuszczakomięsaka

Badanie	Oszacowanie liczby chorych o kodach rozpoznań C 48 i C 49	Liczba chorych na tłuszczakomięsaka	Odsetek chorych na tłuszczakomięsaka
Gutierrez 2007 [51]	8 249	1 569	19,02%
Karavasilis 2008 [50]	488	49	10,04%
Mastrangelo 2012 [49]	840	254	30,24%
Penel 2011 [47]	3 228	304	9,42%
Wimber 2009 [54]	5 246	652	12,43%
Zagars 2003b [53]	402	39	9,70%
Wartość wykorzystana w wariancie maksymalnym analizy			9,42%
Wartość wykorzystana w wariancie minimalnym analizy			30,24%

Do analizy wykorzystano wartości skrajne z badań – w celu uzyskania wariantu minimalnego i maksymalnego analizy i tym samym określenia zakresu wydatków płatnika na refundację analizowanych leków – wykluczenie odpowiednio 9,4% i 30,2% pacjentów.

W analizie (w celu oszacowania rozpowszechnienia interwencji w populacji docelowej) wykorzystano również odsetek chorych na mięsaka gładkokomórkowego wśród MTM spełniających kryteria włączenia do programu. Podobnie, jak w przypadku tłuszczakomięsaka, zdecydowano się uśrednić wartości raportowane w poszczególnych badaniach (ważąc liczbą chorych o kodach rozpoznań C48 i C49).

Tabela 45.
Dane dotyczące odsetka chorych na mięsaka gładkokomórkowego

Badanie	Oszacowanie liczby chorych o kodach rozpoznań C48 i C49 spełniających kryteria włączenia do programu	Liczba chorych na tłuszczakomięsaka	Odsetek chorych na tłuszczakomięsaka
Karavasilis 2008 [50]	439	171	38,95%
Mastrangelo 2012 [49]	586	156	26,62%
Penel 2011 [47]	2924	1 015	34,71%
Wimber 2009 [54]	4594	1 268	27,60%
Zagars 2003b [53]	363	25	6,89%
Wartość wykorzystana w analizie podstawowej			29,59%

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

12.3. Koszty

12.3.1. Koszty schematów chemioterapii

Koszty poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu mięsaków tkanek miękkich w II rzucie ustalono w oparciu o [redacted]

Tabela 49. [redacted]

Koszty jednostkowe poszczególnych substancji ustalono w oparciu o najnowsze obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczące leków refundowanych [23] na podstawie którego wyliczono średni koszt 1 mg każdej z uwzględnionych w analizie substancji (Tabela 50, [redacted]).

Tabela 50.
Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii w II rzucie leczenia MTM

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny odpowiadający	Urzędowa cena zbytu	Urzędowa cena zbytu za 1 mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny odpowiadający	Urzędowa cena zbytu	Urzędowa cena zbytu za 1 mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56 zł	0,69 zł
[redacted]	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	66,96 zł	0,67 zł
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny odpowiadający	Urzędowa cena zbytu	Urzędowa cena zbytu za 1 mg
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

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

Dawkowanie leków ustalono w oparciu o [redacted]. Koszt podania jednej dawki leku ustalono w oparciu o katalog świadczeń podstawowych leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia. Wszystkie z analizowanych substancji powinny być podawane we wlewie dożylnym. Z tego powodu ustalono, iż koszt podania powyższych leków odpowiada świadczeniu „Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym" i wynosi 468,0 zł (Tabela 18).

Tabela 52.
Koszt podania leku we wlewie dożylnym

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt całkowity
5.08.05.0000010	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	52	468,00 zł

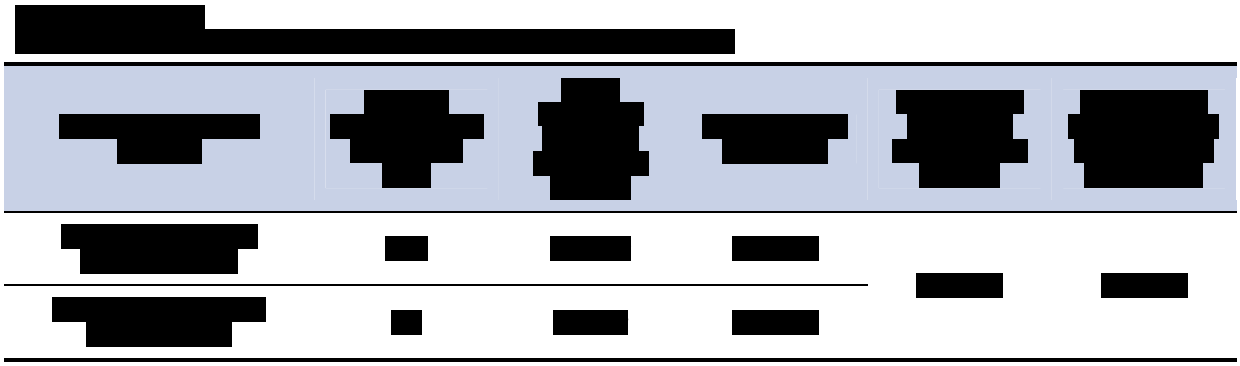
Dla każdego schematu chemioterapii obliczono następnie koszt substancji czynnych i koszt podania w przeliczeniu na pełen cykl leczenia oraz na tydzień. Założono, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,73m^2 [35] (założenie konserwatywne, w rzeczywistości średnia powierzchnia ciała pacjentów może być nieco większa [36]). Wyniki obliczeń przedstawiono w poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt chemioterapii w II rzucie leczenia MTM

Substancja	Dawka [mg/m2]	Liczba podań w ciągu cyklu	Średni koszt 1 mg substancji	Koszt substancji na cykl*	Koszt podania substancji na cykl*	Liczba tygodni cyklu	Średni koszt substancji na tydzień	Średni koszt podania na tydzień
IF								
Ifosfamidum	1800	5	0,11 zł	1 784,56 zł	2 340,00 zł	4	509,87 zł	668,57 zł
ADIC								
Doxorubicinum	15	5	1,04 zł	134,38 zł	2 340,00 zł	3,0	120,86 zł	780,00 zł
Dacarbazinum	150	5	0,18 zł	228,21 zł				
D								
Doxorubicinum	68	1	1,04 zł	122,94 zł	468,00 zł	3,0	40,31 zł	156,00 zł
AP								
Doxorubicinum	50	1	1,04 zł	89,59 zł	468,00 zł	4,0	55,93 zł	117,00 zł
Cisplatinum	100	1	0,78 zł	134,13 zł				

Przy założeniu powierzchni ciała 1,73 m^2

[redacted]



Ostateczne koszty chemioterapii użyte w analizie BIA zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 56.
Średni koszt chemioterapii

Rodzaj rozpoznania mięsaka	Koszt substancji czynnych (średnio na tydzień)	Koszt podania substancji czynnych (średnio na tydzień)
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	314,22 zł	455,00 zł
Mięsaki inne niż gładkokomórkowy	313,38 zł	666,10 zł