

**Regorafenib (Stivarga®)
w nowotworach podścieliskowych
przewodu pokarmowego (GIST)**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

██ - HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.

Wkład pracy:

- mgr inż. ████████████████████: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- dr n. med. ████████████████████: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- dr hab. n. med. ████████████████████: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

██
██
██
██
██
██
██
██

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

██
██
██
██
██
██
██
██

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	7
1 CEL ANALIZY	9
2 METODY	10
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Populacja	10
2.3 Komparatory.....	10
2.4 Perspektywa analizy	10
2.5 Horyzont czasowy.....	10
2.6 Model	11
2.7 Dane wejściowe	12
2.7.1 Czas do progresji choroby (TTP)	12
2.7.2 Przeżycie całkowite (OS)	13
2.7.3 Ekstrapolacja TTP i OS.....	15
2.7.4 Ryzyko działań niepożądanych	17
2.7.5 Czas stosowania leku.....	18
2.7.6 Koszty	18
2.7.6.1 Koszty leku	18
2.7.6.2 Pozostałe koszty.....	19
2.7.7 Użyteczności	27
2.8 Analiza wrażliwości	28
2.9 Walidacja	29
3 WYNIKI	33
3.1 Scenariusz podstawowy.....	33
3.2 Analiza wrażliwości	34
4 OGRANICZENIA	37
5 Dyskusja	38

5.1	Metody.....	38
5.2	Wyniki	39
5.3	Wyniki innych analiz	39
6	WNIOSKI.....	40
7	ANEKS.....	41
7.1	Przegląd analiz ekonomicznych	41
7.2	Przegląd badań użyteczności	44
7.3	Dane kosztowe	49
7.4	Wyniki ankiety dotyczącej zużycia zasobów w populacji GIST	61
7.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	63
	SPIS TABEL	65
	SPIS RYCIN	67
	PIŚMIENNICTWO	68

SKRÓTY I AKRONIMY

ACE	Konwertaza angiotensyny
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	Najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CrI	Bayesowski przedział ufności
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
EOCG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
GLMM	Metoda zastosowana do wyznaczania użyteczności (ang. <i>general linear mixed modeling</i>)
GRID	Akronim badania randomizowanego regorafenibu (ang. <i>GIST- Regorafenib In Progressive Disease</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPE	Metoda korekty pozwalająca uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu (ang. <i>Iterative Parameter Estimation</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	Lata życia skorygowane o jego jakość
RPSFT	Metoda korekty pozwalająca uwzględnić efekt przejścia między interwencjami w badaniu (ang. <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>)

RSS	Instrument podziału ryzyka
TK	Tomografia komputerowa
TTP	Czas do progresji choroby
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena użyteczności kosztowej refundacji regorafenibu (Stivarga®) w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat). Dane kliniczne pochodziły z badania randomizowanego regorafenibu. Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Dane kosztowe określono na podstawie informacji zamieszczonych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano w toku przeglądu systematycznego. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ). Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Model poddano walidacji.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania regorafenibu u pacjentów z GIST.

Wyniki

Wprowadzenie zaproponowanego programu lekowego dla regorafenibu pozwala uzyskać dodatkowe [REDAKTOWANE], co wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDAKTOWANE]. Dodatkowy koszt w większości stanowi koszt nabycia regorafenibu. Wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu leku [REDAKTOWANE], co wiąże się ze zmniejszeniem wartości ICUR z 184 tys. zł/QALY do 156 tys. zł/QALY.

Wnioski

Leczenie regorafenibem zastępuje najlepszą dostępną terapię podtrzymującą, która polega na monitorowaniu stanu zdrowia. Tym samym regorafenib stanowi nową opcję terapeutyczną dla opisanej we wniosku populacji docelowej.

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu w ramach zaproponowanego przez zleceniodawcę programu lekowego pozwala na zwiększenie przeżycia pacjenta średnio o [REDAKTOWANE].

Oszacowany koszt uzyskania dodatkowego QALY przekracza próg efektywności kosztowej określony ustawą o 65%. Po uwzględnieniu zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka koszt ten przekracza próg o 40%.

Słowa kluczowe

regorafenib, GIST, Stivarga, analiza ekonomiczna, program lekowy, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena użyteczności kosztowej refundacji regorafenibu (Stivarga®) w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST).

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), z brakiem możliwości leczenia chirurgicznego lub obecnością udokumentowanych przerzutów, z progresją po leczeniu imatinibem oraz sunitynibem
Interwencja	Regorafenib (Stivarga®) stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL, w ramach III linii leczenia w Programie Lekowym (po imatynibie i sunitynibie)
Komparator	Placebo Najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care, BSC</i>)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*).

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę.

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą 111 381 zł za QALY.¹

2.2 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), z brakiem możliwości leczenia chirurgicznego lub obecnością udokumentowanych przerzutów, z progresją po leczeniu imatinibem oraz sunitynibem spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wiek kohorty wejściowej ustalono na 60 lat, zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów biorących udział w badaniu GRID.⁶

2.3 Komparatory

W związku z tym, iż obecnie na terenie Polski brak jest refundowanych produktów leczniczych w terapii GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem oraz sunitynibem, komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (BSC). Szczegółowo wybór komparatora opisano w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego.²

2.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami³ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

2.5 Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy ze względu na wpływ ocenianego leczenia na przeżycie pacjentów. Jest to zgodne z wytycznymi AOTM.⁴ Wybrano horyzont 40-letni umożliwiający wystąpienie zgonu u wszystkich pacjentów z kohorty.

Horyzont czasowy modelu podzielono na 28-dniowe cykle, odpowiadające schematowi leczenia regorafenibem. Zgodnie z ChPL,⁵ regorafenib stosowany jest przez 3 tygodnie z

następującą tygodniową przerwą. Schemat ten powtarza się do wystąpienia progresji lub wystąpienia nietolerancji lub uciążliwych działań niepożądanych.

2.6 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

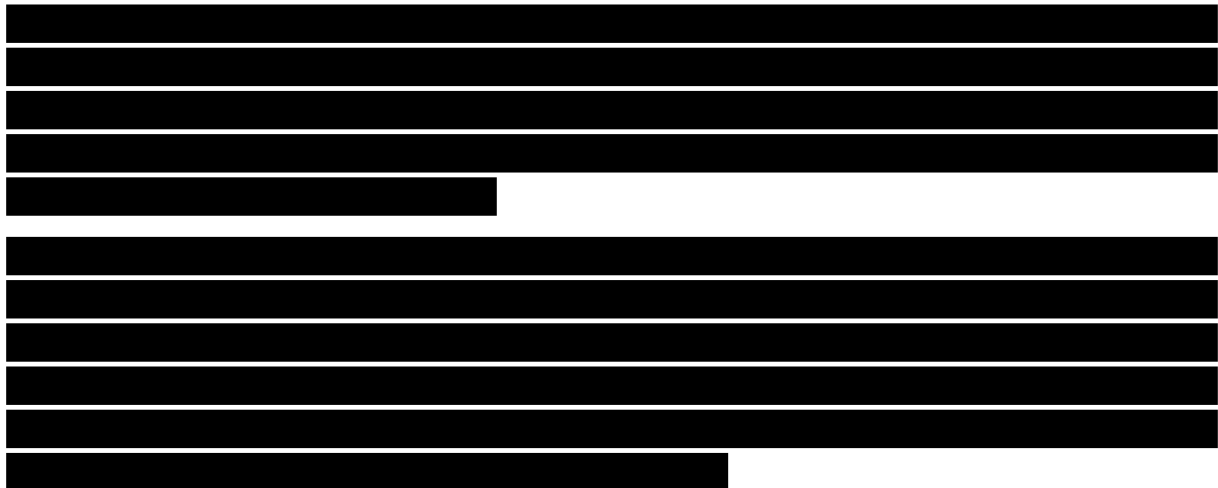
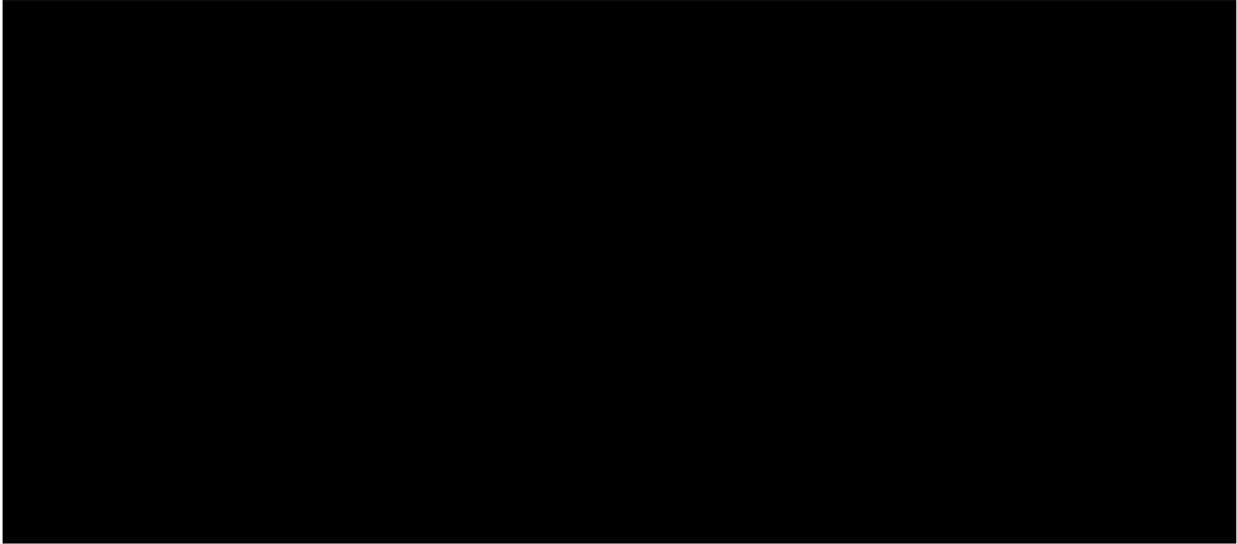
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 1.

Ryc. 1
Struktura modelu.



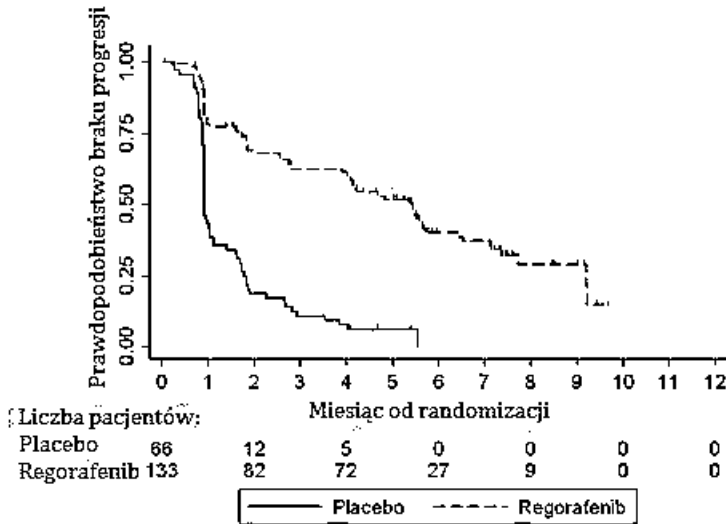
2.7 Dane wejściowe

2.7.1 Czas do progresji choroby (TTP)

Czas do progresji choroby z badania GRID pozwolił na wyznaczenie krzywej Kaplana-Meiera prawdopodobieństwa braku progresji. Wyznaczoną krzywą zamieszczono na Ryc. 2.

Ryc. 2

Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby na podstawie danych z badania GRID.⁶

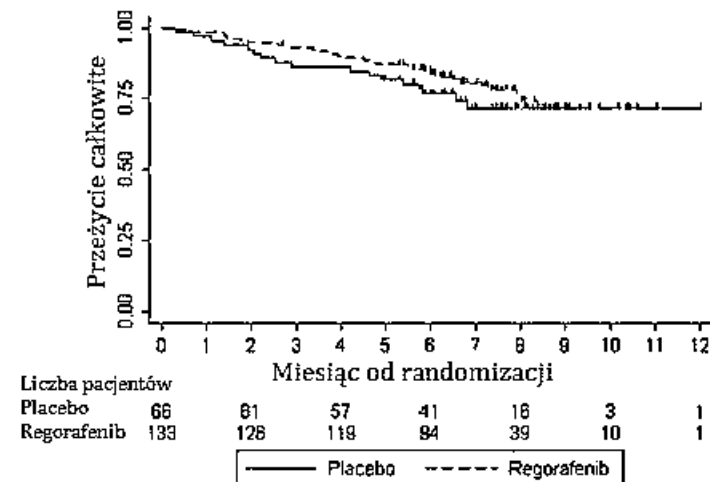


2.7.2 Przeżycie całkowite (OS)

Krzywą przeżycia całkowitego (krzywą Kaplana-Meiera) również wyznaczono na podstawie danych z badania GRID (Ryc. 3).

Ryc. 3

Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z badania GRID.⁶



W badaniu GRID występowała możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo na leczenie regorafenibem. Po wystąpieniu progresji 85% pacjentów z grupy placebo rozpoczęło leczenie regorafenibem. Taka możliwość zmiany miała wpływ na przeżycie całkowite oszacowane dla grupy placebo. W celu korekty przeżycia całkowitego w grupie placebo, tak by reprezentowała przeżycie pacjentów nie stosujących regorafenibu, zastosowano dwie metody:

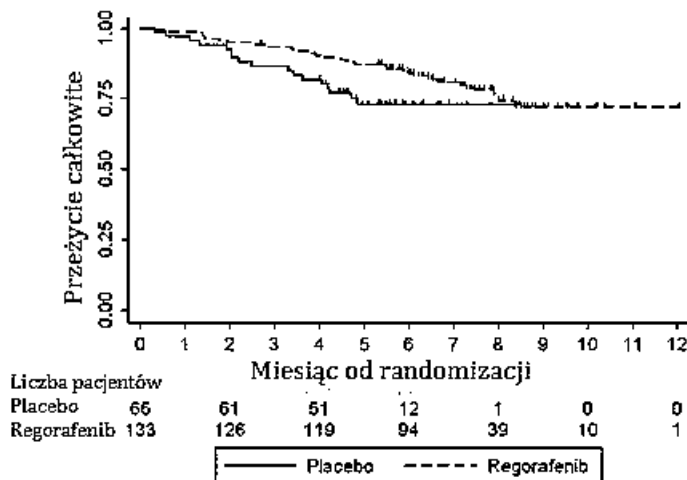
- metodę IPE (ang. *Iterative Parameter Estimation*) opisaną w publikacji Branson 2002⁷;
- metodę RPSFT (ang. *Rank-Preserving Structural Failure Time*) opisaną w publikacji Robins 1991.⁸

Krzywe Kaplana-Meiera z korektą wykonaną tymi metodami zamieszczono na Ryc. 4 i Ryc. 5.

Metody te zostały zastosowane uwzględniając recenzowanie, co jest rekomendowanym podejściem w zmniejszaniu błędu oszacowania. Obie metody zostały zaimplementowane w programie Stata z pomocą funkcji *strbee*.⁹ Dodatkowo w metodzie IPE zaimplementowano parametryczny rozkład Weibulla, natomiast w metodzie RPSFT test logrank zgodnie z opisem zamieszczonym w publikacji Morden 2011.¹⁰ Decyzję o wykorzystaniu metody IPE podjęto na podstawie analizy porównującej wyniki zastosowania obu metod. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji Morden 2011 po wykonaniu 1000 symulacji na różnych zestawach danych stwierdzono, że metoda IPE jest bardziej trafna w szacowaniu prawdziwego efektu, tym samym obarczona jest najmniejszym błędem szacowania.¹⁰ Dodatkowo wybór metody IPE można uznać za konserwatywny, gdyż krzywa Kaplana-Meiera skorygowana metodą RPSFT wskazywała na większą różnicę w przeżyciu całkowitym między regorafenibem a placebo.

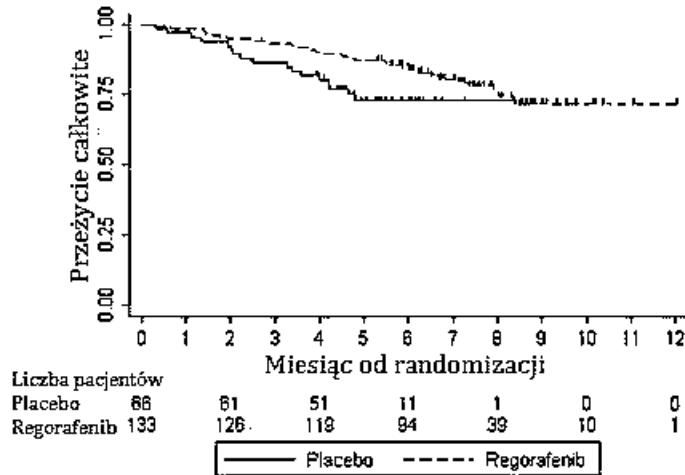
Ryc. 4

Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania GRID z korektą krzywej dla grupy placebo: korekta metodą IPE.



Ryc. 5

Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania GRID z korektą krzywej dla grupy placebo: korekta metodą RPSFT.



2.7.3 Ekstrapolacja TTP i OS

Ze względu na ograniczony przedział czasowy badania GRID konieczne było wyznaczenie przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji w horyzoncie czasowym wykraczającym poza badanie GRID.

W celu ekstrapolacji danych poszukiwano odpowiedniego rozkładu funkcji. Analizowano następujące rozkłady:

- Weibulla;
- wykładniczy;
- log-logistic;
- Gompertza;
- logarytmicznie-normalny.

Wybór rozkładu opierał się na wartości kryterium informacyjnego Akaikego (AIC)*.

Moment konieczności ekstrapolacji to koniec krzywej Kaplana-Meiera z badania GRID.

Zgodnie z wynikami analizy dla prawdopodobieństwa braku progresji najniższą wartość AIC zarejestrowano dla rozkładu logarytmicznie-normalnego, biorąc pod uwagę sumę wyników dla placebo i regorafenibu (Tab. 2). Choć AIC jest niższe dla rozkładu log-logistic dla grupy placebo, nie zdecydowano się na wybór innych rozkładów dla porównywanych grup. Zgodnie z zaleceniami NICE dla analiz ekonomicznych powinno się stosować ten sam typ rozkładu dla obu porównywanych grup przy ekstrapolowaniu danych dla danego parametru, ze względu na odmienny kształt krzywych różnych modeli parametrycznych.¹¹ Należy zauważyć, że ekstrapolacja prawdopodobieństwa braku progresji dotyczy 0% pacjentów z grupy placebo oraz 14,5% z grupy

* Im niższa wartość AIC tym lepsze dopasowanie

regorafenibu. Wynik ekstrapolacji dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby za pomocą funkcji o rozkładzie logarytmicznie-normalnym zamieszczono na Ryc. 6.

Tab. 2
Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla rozkładów wykorzystanych w ekstrapolacji danych dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby.

Rozkład	AIC		
	Placebo	Regorafenib	Suma AIC
Logarytmicznie-normalny	137,135	322,972	460,107
Log-logistic	134,063	327,795	461,858
Weibull	158,336	329,231	487,567
Wykładniczy	167,356	328,431	495,787
Gompertza	168,324	330,178	498,502

Kryterium Akaikego wskazuje na rozkład wykładniczy jako najbardziej odpowiedni do ekstrapolacji danych dla przeżycia całkowitego po uwzględnieniu zasady, że rozkład powinien być taki sam dla obu ramion z badania (Tab. 3). W przypadku wyboru rozkładu wykładniczego dla placebo i rozkładu Weibulla dla regorafenibu (niezalecane przez NICE¹¹) krzywe te przecinają się. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przecięcie krzywych jest nierealne i nie daje wiarygodnych wyników. Wynik porównania kryterium Akaikego po zastosowaniu metod IPE i RPSFT nie zmienia wniosków dotyczących wyboru najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego.

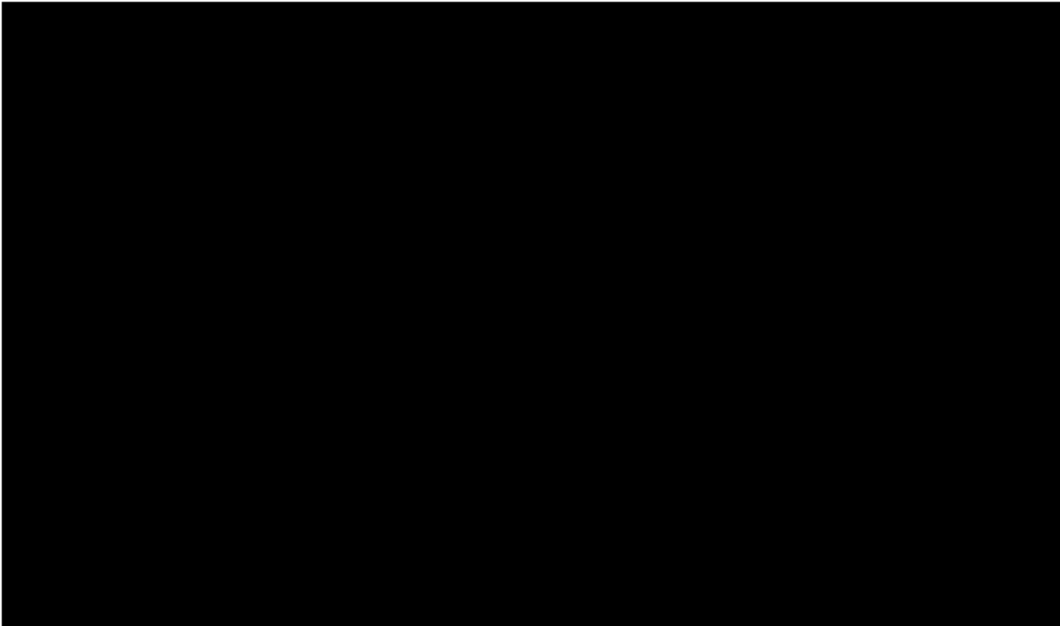
Tab. 3
Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla rozkładów wykorzystanych w ekstrapolacji danych dla przeżycia całkowitego.

Rozkład	AIC						
	Placebo			Regorafenib	Suma AIC		
	Bez korekty	Korekta metodą IPE	Korekta metodą RPSFT		Bez korekty*	Korekta metodą IPE*	Korekta metodą RPSFT*
Wykładniczy	111,486	107,853	107,722	186,753	298,239	294,606	294,475
Log-logistic	113,173	109,004	108,843	186,380	299,553	295,384	295,223
Weibull	113,444	109,325	109,167	186,338	299,782	295,663	295,505
Logarytmicznie-normalny	112,679	108,647	108,49	187,301	299,980	295,948	295,791
Gompertza	113,438	109,803	109,666	186,911	300,349	296,714	296,577

* dotyczy grupy placebo

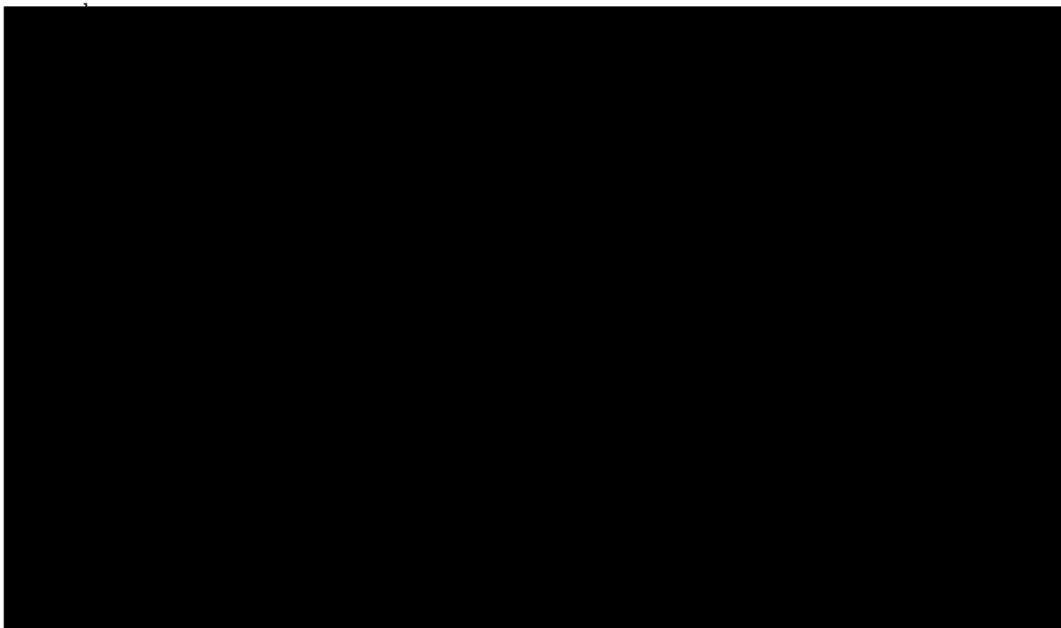
Ryc. 6

Wynik ekstrapolacji danych za pomocą funkcji o rozkładzie logarytmicznie normalnym dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby na podstawie danych z badania GRID.⁶



Ryc. 7

Wynik ekstrapolacji danych za pomocą funkcji o rozkładzie wykładniczym dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z badania GRID.⁶



2.7.4 Ryzyko działań niepożądanych

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia, o ile wystąpiły u przynajmniej 3% pacjentów w jednej z grup badania GRID. Działania niepożądane spełniające te kryteria to:

- nadciśnienie;
- erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa;
- biegunka.

Częstość działań niepożądanych w cyklu określono na podstawie danych z badania GRID o odsetku pacjentów doświadczających tych działań (Tab. 4).

Tab. 4
Oszacowanie częstości działań niepożądanych w cyklu modelu na podstawie danych z badania GRID.⁶

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów doświadczających działania niepożądanego w badaniu GRID n (%)		Oszacowana częstość działania niepożądanego w czasie cyklu modelu*	
	Placebo (N=66)	Regorafenib (N=132)	Standardowa terapia (placebo)	Regorafenib
Nadciśnienie	2 (3)	31 (24)	1,35	5,16
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	0 (0)	26 (20)	0	4,25
Biegunka	0 (0)	7 (5)	0	1,07

* oszacowanie wykorzystywało średni czas przebywania w fazie podwójnie zaślepionej w badaniu GRID wynoszący 9,1 tygodnia dla grupy placebo i 20,2 tygodnia dla grupy regorafenibu

2.7.5 Czas stosowania leku

Pacjenci stosowali oceniany lek do momentu wystąpienia progresji lub zaprzestania leczenia z innych powodów. Ryzyko zaprzestania dla regorafenibu określono na podstawie badania GRID.⁶ Powody zaprzestania w badaniu GRID są zbieżne z kryteriami wyłączenia z zaproponowanego programu lekowego dla regorafenibu.

2.7.6 Koszty

2.7.6.1 Koszty leku

Zgodnie z przekazaną informacją zleceniodawca wnioskuje o refundację regorafenibu w ramach zaproponowanego programu lekowego leczenia pacjentów z GIST po wcześniejszym leczeniu imatynibem i sunitynibem.

Koszt nabycia leku oszacowano na podstawie ceny zbytu netto zadeklarowanej przez zleceniodawcę oraz w oparciu o zaproponowany przez zleceniodawcę instrument dzielenia ryzyka (RSS) w wariancie z RSS analizy. Wykonano również analizę bez uwzględnienia RSS.

Koszt opakowania dla wariantu z RSS i bez RSS zamieszczono w Tab. 6. [REDACTED]

Zgodnie z programem lekowym i ChPL Stivarga® regorafenib stosuje się w cyklach.⁵ Cykl składa się z 3 tygodni podawania regorafenibu w dawce 160 mg na dobę z następującą przerwą w leczeniu trwającą tydzień. Cykle powtarza się do momentu wykluczenia z

programu lekowego. Program lekowy dla regorafenibu przewiduje możliwość tymczasowego przerwania podawania regorafenibu lub zmniejszenia dawki dziennej na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. W programie lekowym podkreślono konieczność modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa, tj. jednego z głównych działań niepożądanych regorafenibu (uwzględnionego w modelu ekonomicznym). Tym samym należy przewidywać, że realna dawka stosowana przez pacjentów może nie osiągać dawki maksymalnej opisanej w ChPL i programie lekowym. W badaniu GRID, które było źródłem danych skuteczności do zarejestrowania regorafenibu przez Europejską Agencję Leków stwierdzono, że średnia dawka w badaniu różniła się od dawki początkowej. Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że średnia dawka regorafenibu w badaniu GRID będzie najlepiej odzwierciedlać zużycie tego leku w praktyce klinicznej.

Tab. 5
Dawka regorafenibu na podstawie badania GRID i ChPL.

Scenariusz	Dawka dobową w trakcie pierwszych 21 dni cyklu [mg]	Źródło danych
Scenariusz podstawowy	139,8	Średnia dawka z badania GRID.
Sc. analizy wrażliwości	160	Zarejestrowana dawka regorafenibu

Tab. 6
Koszt opakowania regorafenibu zawierającego 84 tabletek o gramaturze 40 mg na podstawie deklaracji zlecniodawcy.

Wariant analizy	Cena zbytu netto za opak. [zł]	Cena urzędowa za opak. [zł]	Cena hurtowa za opak. [zł]	Limit za opak. [zł]
Wariant z RSS				
Wariant bez RSS				

2.7.6.2 Pozostałe koszty

Model wymagał wprowadzenia skumulowanego kosztu dla poszczególnych stanów zdrowia:

- brak progresji na leczeniu regorafenibem;
- brak progresji na leczeniu BSC;
- po progresji.

W modelu uwzględniono również koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz koszt w fazie terminalnej.

Skumulowane koszty do wprowadzenia do modelu zamieszczono w Tab. 7. Uwzględnione koszty a także zużycie zasobów określono na podstawie sporządzonej ankiety skierowanej do eksperta klinicznego.¹² Szczegółowy opis oszacowania kosztów zamieszczono w dalszych podrozdziałach.

Tab. 7
Pozostałe koszty leczenia uwzględnione w modelu.

Nazwa kosztu	Opis kosztu*	Lokalizacja oszacowań	Koszt z perspektywy NFZ	Koszt z perspektywy wspólnej
Brak progresji na leczeniu regorafenibem	Koszt porady ambulatoryjnej oraz koszt diagnostyki w programie lekowym.	Rozdział 2.7.6.2.1	██████████	Jak z perspektywy NFZ
Brak progresji na leczeniu BSC	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ██████████, tomografia komputerowa ██████████	Rozdział 2.7.6.2.2	██████████	Jak z perspektywy NFZ
Po progresji	Jak w przypadku braku progresji na leczeniu BSC	Rozdział 2.7.6.2.3	██████████	Jak z perspektywy NFZ
Koszt w fazie terminalnej	Opieka paliatywna: hospicjum domowe lub stacjonarne	Rozdział 2.7.6.2.4	██████████	Jak z perspektywy NFZ
Działanie niepożądane: nadciśnienie 3. stopnia	██████████	Rozdział 2.7.6.2.5	██████████	██████████
Działanie niepożądane: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa 3. stopnia	Brak leczenia. Działanie niepożądane powoduje modyfikację dawki regorafenibu		0 zł/zdarzenie	0 zł/zdarzenie
Działanie niepożądane: biegunka 3. stopnia	██████████		██████████	██████████

* zużycie na podstawie opinii eksperta klinicznego¹²; ‡ 1 cykl to 4 tygodnie

2.7.6.2.1 Brak progresji na leczeniu regorafenibem

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego większość pacjentów stosujących regorafenib będzie odbywać porady ambulatoryjne z częstością ██████████. Ekspert wskazał, że częstsze porady będą występowały rzadko ██████████. Zgodnie z zapisem zaproponowanego programu lekowego zaleca się wykonywanie badań (ocenę stanu zdrowia) minimum raz na cykl. Tym samym założono, że ██████████

Zgodnie z zarządzeniem dotyczącym programów lekowych¹⁴ diagnostyka i monitorowanie przebiegu leczenia pacjentów rozliczane jest poprzez ryczałt roczny (korygowany czasem przebywania w programie). Koszt monitorowania w programie dla cyklu modelu oszacowano na podstawie ██████████

Tab. 8
Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu.¹³

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy [zł]*	Koszt w cyklu [zł] †
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00	■

* 1 punkt = 52 zł; † liczba porad w cyklu = ■

Tab. 9
Koszt za diagnostykę w programie lekowym.¹⁴

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

* 1 punkt = 52 zł; † 28/365*koszty roczny

2.7.6.2.2 Brak progresji na standardowej terapii

Częstość badań krwi ■ i porad ambulatoryjnych ■ podana przez eksperta klinicznego jest zbliżona.¹² Założono, że konsekwencją badania krwi jest konsultacja wyników a więc porada ambulatoryjna. Tym samym założono, że częstość odbywanych porad ambulatoryjnych musi być taka sama jak badań krwi, tj. ■. ■ Zgodnie z zarządzeniem dotyczącym diagnostyki ambulatoryjnej badania wykonywane w ramach opieki ambulatoryjnej mogą być rozliczane w ramach świadczeń specjalistycznych obejmujących również konsultację wyników wymagającą porady ambulatoryjnej. Biorąc pod uwagę powyższe założono, że koszt badań krwi i porady ambulatoryjnej to koszt Świadczenia specjalistycznego 2-ego typu w ramach, którego możliwe jest zrealizowanie pakietu badań krwi.

Tomografia komputerowa (TK) finansowana jest jako ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne kosztochłonne. W programie lekowym dla GIST wymieniana jest tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy. Badanie TK u pacjentów z nowotworem wykonywane jest ze środkiem kontrastującym. Biorąc pod uwagę powyższe koszt tomografii komputerowej w tej grupie pacjentów oszacowano na podstawie wyceny świadczenia o nazwie: „TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze środkiem kontrastowym” (Tab. 12).

Tab. 10
Częstość porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjentów na podstawie opinii eksperta klinicznego.¹²

Nazwa zasobu	Częstość wg eksperta	Założenie w modelu
Porada ambulatoryjna	■	■
Badanie krwi	■	■
Tomografia komputerowa	■	■

*Przyjęto taką samą częstość jak dla badań krwi

Tab. 11
Koszt porady ambulatoryjnej poza programem lekowym.¹⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	73,08

* 1 punkt = 10,44 zł (patrz Tab. 13)

Tab. 12
Koszt tomografii komputerowej wykonywanej poza programem lekowym.¹⁶

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym	60	534,60

* 1 punkt = 8,91 (patrz Tab. 14)

Tab. 13
Wycena punktu w poradni onkologicznej.¹⁹

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Miedziowe Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie	9,20
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	11,00
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,40
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie	12,50
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Markiewicza	9,80
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej - Curie	11,00
wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie	9,20
Średnia z 7 województw		10,44

Tab. 14
Wycena punktu dla tomografii komputerowej.¹⁹

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne	8,99
kujawsko-pomorski	Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,80
lubuski	Euromedic Lubuskie Centrum Medyczne	9,00
mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie	9,00
podkarpacki	Szpital Specjalistyczny W Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Markiewicza	8,40
podlaski	Białostockie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej - Curie	9,30
wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie	8,90
Średnia z 7 województw		8,91

2.7.6.2.3 Po progresji

Zgodnie z opinią eksperta zużycie zasobów, generujących koszty leczenia w okresie po progresji, nie różni się od zużycia zasobów obserwowanego w okresie braku progresji

na standardowej terapii.¹² Tym samym okresowi po progresji przypisano koszt oszacowany dla stanu brak progresji na standardowej terapii.

2.7.6.2.4 Faza terminalna

Koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 15) oszacowano jako koszt opieki paliatywnej. Udział poszczególnych form opieki paliatywnej pacjentów dorosłych oszacowano uwzględniając dane zamieszczone w sprawozdaniu Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2012 roku.¹⁷ Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej.

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 17). Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Żywnienie inne niż tradycyjne generuje większe koszty, jednak pominięcie tych kosztów działa na niekorzyść stosowania regorafenibu. Stąd też przyjęte założenie uznano za konserwatywne.

Tab. 15

Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2012.¹⁷

Świadczenie	Liczba osobodni w 2012	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2012 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	31183	627	49,73365231	61,773399	2123,626954
Opieka stacjonarna	8902	388	22,94329897	38,226601	4965,618196
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					3210,02

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszty osobodnia (Tab. 16)

Tab. 16

Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.¹⁸

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	216,43
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	42,70

* na podstawie kontraktów 7 ośrodków z losowo wybranych województw (patrz Tab. 17)

Tab. 17

Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.¹⁹

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.04)		

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	46,25
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	40,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	38,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	42,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	48,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	37,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	47,67
Średnia z 7 województw		42,70
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.04)		
dolnośląski	Ośrodek Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej - Riad el Zein	200,00
kujawsko-pomorski	Hospicjum im. bł. ks. Jerzego Popiełuszki przy Parafii Świętych Polskich Braci Męczenników	225,00
lubuski	Hospicjum św. Kamila	210,00
mazowiecki	Zakład Opieki Zdrowotnej Fundacji Hospicjum Onkologiczne w Warszawie	218,00
podkarpacki	Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego	210,00
podlaski	Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Paliatywnej im. Jana Pawła II w Suwałkach	210,00
wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	242,00
Średnia z 7 województw		216,43

2.7.6.2.5 Działania niepożądane

Leczenie w przypadku wystąpienia cięższych działań niepożądanych jest bardziej kosztowne, ponieważ najczęściej wymaga hospitalizowania chorego. W modelu nie przewidziano zróżnicowania kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na stopień ich nasilenia. Aby uniknąć przeszacowania kosztów przeanalizowano udział działań niepożądanych stopnia 4 w grupie działań niepożądanych stopnia 3 i 4. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji GRID nie występowały działania niepożądane stopnia 4 dla erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej oraz nadciśnienia. W badaniu GRID zaobserwowano biegunkę 4 stopnia u jednego z pacjentów stosujących regorafenib (1/31 pacjentów z biegunką ≥ 3 stopnia). Ze względu na niski udział biegunek stopnia 4 w biegunkach 3 i 4 stopnia oraz brak różnicowania w modelu kosztów działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, podjęto decyzję, że koszt leczenia biegunki 3 stopnia będzie lepiej opisywał koszty leczenia biegunek szacowanych przez model.

Koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano na podstawie zużywanych zasobów wskazanych przez eksperta klinicznego.¹²

Najprawdopodobniej pacjenci niewymagający leczenia szpitalnego (hospitalizacji) zgłaszają się z działaniem niepożądanym do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej[†] lub zgłaszają występowanie działania niepożądanego podczas rutynowej porady ambulatoryjnej odbywanej w związku z monitorowaniem przebiegu leczenia GIST. Z tego powodu założono, że porada odbywana w związku z działaniami niepożądanymi nie generuje dodatkowych kosztów.

Nadciśnienie

Zgodnie z informacjami z klasyfikacji działań niepożądanych w onkologii z Zarządzenia Prezesa NFZ dotyczącego chemioterapii²⁰ a także opinią eksperta klinicznego¹² leczenie tego działania niepożądanego wymaga zastosowania leków obniżających ciśnienie krwi.

Koszt leków oszacowano biorąc pod uwagę refundowane leki obniżające ciśnienie krwi: diuretyki (grupa limitowa 36.0, 37.0), antagonistów wapnia (grupa limitowa 41.0, 42.0), inhibitory ACE (grupa limitowa 44.0), antagonistów receptora angiotensyny (grupa limitowa 45.0), beta-blokery (grupa limitowa 39.0, 40.0 z wyjątkiem karwedilolu refundowanego tylko w zastoinowej niewydolności serca). Leczenie nadciśnienia rozpoczyna się od monoterapii u pacjentów nie stosujących wcześniej leków hipotensyjnych, natomiast u chorych wcześniej leczonych leczenie uzupełnia się o kolejną substancję czynną. Tym samym założono, że pacjenci stosują dawkowanie zgodne z DDD określonym przez WHO w przypadku preparatów zawierających jedną substancję czynną, co pozwala na monoterapię lub uzupełnienie wcześniejszej terapii hipotensyjnej o kolejny lek. Zgodnie z informacją zawartą w protokole badania GRID wystąpienie nadciśnienia stopnia 3 powoduje konieczność zmniejszenia dawki regorafenibu do chwili zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego a w przypadku nieustępującego działania niepożądanego nawet zaprzestanie leczenia regorafenibem.²¹ W zapisie zaproponowanego przez zleceniodawcę programu lekowego dla regorafenibu znalazł się zapis określający konieczność wykluczenia z badania (równoznaczne z zaprzestaniem stosowania regorafenibu) u chorych z „długotrwałymi (powyżej 28 dni) działaniami niepożądanymi w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO, nie poddającymi się leczeniu objawowemu i redukcji dawki leku”. Czas stosowania leków obniżających ciśnienie krwi, wynikający z działania niepożądanego, określono na 22,9 tygodnia za medianą czasu leczenia regorafenibem. Tym samym założono, że leczenie działania niepożądanego odbywa się w całym okresie przyjmowania leku. Oszacowanie kosztu terapii lekiem hipotensyjnym zamieszczono w aneksie 7.3 (Tab. 38).

Dodatkowo ekspert wskazał, że konieczność hospitalizacji dotyczy maksymalnie [REDACTED]. Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie wyceny JGP E88 (Tab. 19).

[†] Podstawowa opieka zdrowotna rozliczana jest poprzez roczną stawkę kapitacyjną niezależną od liczby udzielonych porad

Tab. 18
Koszt leczenia nadciśnienia.

Nazwa	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia*	Koszt NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hospitalizacja	█	1456,00	1456,00
Leki obniżające ciśnienie krwi w okresie 22,9 tygodnia	100%†	29,46	60,49
Średni ważony koszt (waga- odsetek korzystających)			

* na podstawie opinii eksperta maksymalnie 1% chorych leczonych jest szpitalnie; † założono, że pacjenci po hospitalizacji mają zaordynowane leczenie hipotensyjne

Tab. 19
Koszt hospitalizacji spowodowanej nadciśnieniem 3. stopnia.²⁴

Kod JGP	Nazwa JGP	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
E88	Nadciśnienie tętnicze >17 r.ż.	28	1456,00

* 1 punkt = 52 zł

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop)

Zgodnie z wytycznymi NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)²² postępowanie w przypadku erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wymaga czasowego zmniejszenia dawki regorafenibu. Brak poprawy mimo obniżenia dawki skutkuje zaprzestaniem leczenia regorafenibem. Protokół badania GRID uwzględniał zmniejszenie dawki oraz zaprzestanie leczenia dla tego działania niepożądanego.²¹ Zaprzestanie leczenia zostało uwzględnione w modelu zgodnie z danymi z badania GRID.

W modelu nie uwzględniono zmniejszenia dawki leku w przypadku wystąpienia tego zdarzenia, gdyż wpływ występowania zmiany dawkowania został już uwzględniony w oszacowaniu średniej dawki dobowej stosowanej w badaniu GRID. Wartość tej dawki została wprowadzona do modelu.

Ekspert kliniczny nie wskazał zużycia żadnego zasobu związanego z leczeniem tego działania niepożądanego.¹²

Biegunka

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego konieczność hospitalizacji dotyczy █ (średnio █ pacjentów z biegunką 3. stopnia. Koszt hospitalizacji oszacowano jako koszt Jednorodnej Grupy Pacjentów o kodzie F46 (Tab. 21). Zgodnie z opinią eksperta u pacjentów z biegunką 3. stopnia stosuje się leczenie przeciwbiegunkowe.

W leczeniu biegunki stosowany jest loperamid i difenoksyilat. Oba leki dostępne są na receptę. Spośród wymienionych substancji refundowany jest loperamid. Tym samym koszt leczenia przeciwbiegunkowego oszacowano jako koszt nabycia loperamidu.

Zgodnie z ChPL loperamidu²³ pierwsza dawka wynosi 2 tabletki (4 mg) a następnie 1 tabletkę (2 mg) po każdym kolejnym wolnym stolcu. Dawka maksymalna to 8 tabletek (16 mg) na dobę. Założono, że objawy biegunki będą leczone przez 7 dni a leczenie będzie wymagało zakupu jednego opakowania leku zawierającego 30 tabletek po 2 mg loperamidu, tj. 3,78 zł z perspektywy NFZ i 7,57 zł z perspektywy wspólnej (Tab. 22).

Tab. 20
Koszt leczenia biegunki.

Nazwa	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia*	Koszt NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hospitalizacja		1612	1612
Loperamid	97,5%	3,78	7,57
Średni ważony koszt (waga - odsetek korzystających)			

* na podstawie opinii eksperta ok. 2,5% chorych leczonych jest szpitalnie

Tab. 21
Koszt hospitalizacji spowodowanej biegunką 3. stopnia.²⁴

Kod JGP	Nazwa JGP	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
F46	Choroby jamy brzusznej	31	1612,00

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 22
Koszt refundacji opakowania loperamidu.²⁵

Preparat	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność	Dopłata NFZ [zł]
Loperamid WZF	30 tabl. po 2 mg	5909990038220	10.0	7,57	50%	3,78

2.7.7 Użyteczności

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia: brak progresji (zróżnicowane w zależności od stosowanego leczenia), po progresji i zgon. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu poszukiwano w toku przeglądu systematycznego zgodnie z wymaganiami dla analiz ekonomicznych.³ Metodykę przeglądu opisano w aneksie 7.2.

W analizie wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania GRID. Wartości te zostały opublikowane w publikacji Poole 2014 (patrz Tab. 2 publikacji).²⁶ Użyteczności wprowadzone do modelu zostały wyznaczone metodą porównania prób sparowanych (ang. *paired sample comparison*). Metoda ta pozwala na popełnienie mniejszego błędu szacowania dla różnicy pomiędzy stanem przed progresją a po progresji w porównaniu do metody GLMM (ang. *general linear mixed modeling*) również opisaną w publikacji Poole 2014. Należy mieć na uwadze, że w metodzie prób sparowanych różnica wyznaczana jest w oparciu o dane przed progresją i po progresji

dla tego samego pacjenta, natomiast w metodzie GLMM wykorzystuje się wartości z wszystkich wykonanych pomiarów w różnym czasie dla wszystkich pacjentów.

W metodzie prób sparowanych wartości użyteczności dla stanu „brak progresji” wyznaczono na podstawie wyników pierwszego pomiaru po randomizacji (czyli po rozpoczęciu leczenia), w czasie którego pacjent znajdował się w tym stanie zdrowia (wykluczenie pomiaru wykonanego przed randomizacją). W kalkulacji użyteczności stanu zdrowia „po progresji” wykorzystano wyniki pierwszego pomiaru po stwierdzeniu progresji (wykluczało to wykorzystanie danych o użyteczności zebranych w dniu stwierdzenia progresji). Populacja pacjentów z badania GRID, dla których posiadano dane użyteczności przed i po progresji (minimum jeden pomiar po progresji) to 77 pacjentów.

Tab. 23
Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie badania GRID
wyznaczone metodą prób sparowanych.

Nazwa stanu zdrowia	Użyteczność	Błąd standardowy	Źródło
Brak progresji	0,767	0,025	Poole 2014 ²⁶
Po progresji	0,647	0,039	

2.8 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono zmianę:

- stóp dyskontowych zgodnie z wytycznymi AOTM;
- parametrów dla których posiadano alternatywne źródła danych różniące się znacznie od wartości wprowadzonych w scenariuszu podstawowym;
- założeń, dla których eksperci kliniczni zgłosili występowanie niepewności.

Szczegółowy opis zmienianych parametrów i założeń zamieszczono w Tab. 24.

Tab. 24
Opis zaplanowanych wariantów analizy wrażliwości.

Parametr/ założenie	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zmiany
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	1. wariant: 0% dla kosztów i efektów 2. wariant: 5% dla kosztów i efektów 3. wariant: 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM

Parametr/ założenie	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zmiany
Rozkład wykorzystany w ekstrapolacji danych dla przeżycia całkowitego	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	W scenariuszu podstawowym rozkład wybrano na podstawie kryterium informacyjnego Akaikego, którego im niższa wartość tym lepsze dopasowanie krzywej do posiadanych danych. Kanadyjska agencja HTA wyrażała wątpliwości dotyczące długiego czasu przeżycia pacjentów przy przyjęciu rozkładu wykładniczego i wskazała na rozkład Weibulla jako bardziej odpowiedni.
Horyzont czasowy	40 lat (dożywotni)	10 lat	Skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat ze względu na zgon większości pacjentów obserwowany w tym okresie.
Dawka regorafenibu	Średnia dawka w badaniu GRID: 139,8 mg dziennie	Dawka zgodna z ChPL: 160 mg dziennie	Zbadano skrajny scenariusz zakładający brak zmiany dawki początkowej (tj. wykluczenie sytuacji zmniejszenia dawkowania spowodowanego m.in. działaniami niepożądanymi). Taki scenariusz jest raczej mało realny, jednak pozwala ocenić wpływ kosztów nabycia regorafenibu na wyniki analizy.

2.9 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę walidacji konwergencji. W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie odnaleziono analiz przeprowadzonych na podstawie innych modeli niż model przekazany przez zleceniodawcę.

Walidacja zewnętrzna

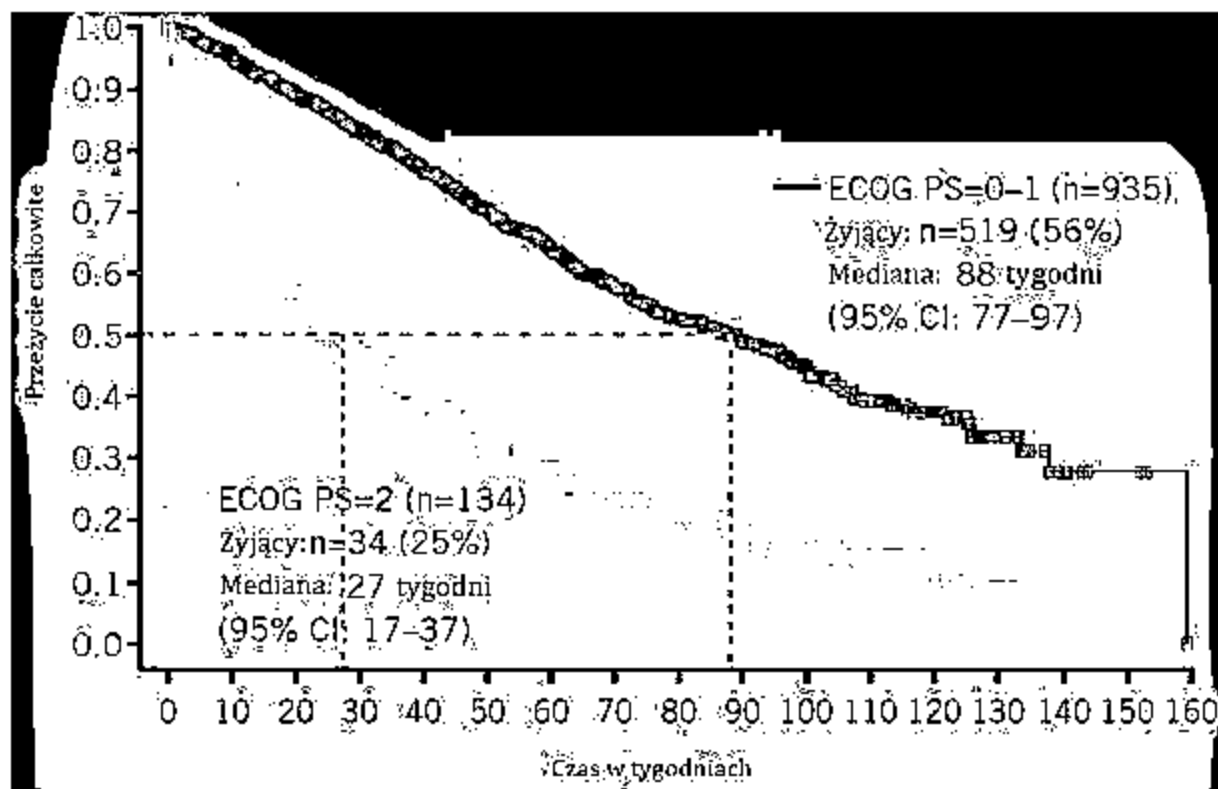
Model został poddany walidacji polegającej na skonsultowanie jego struktury z 3 ekspertami (1 ekspert HTA, 2 ekspertów klinicznych) zgodnie z informacją przekazaną przez autorów modelu.

Badanie Seddon 2008

Na walidację modelu, choć z ograniczeniami, pozwalają dane z badania Seddon 2008.²⁷

W badaniu Seddon 2008 uczestniczyli pacjenci z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST leczeni sunitynibem po wczesniejszym leczeniu imatynibem. Wadą badania Seddon 2008 jest względnie krótki okres obserwacji, tj. ok. 140 tygodni. Tym samym zastosowanie danych z badania Seddon 2008 również (jak z badania GRID) wymagało zastosowania ekstrapolacji w dalszym horyzoncie analizy. Dane ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej Weibulla[†] (Ryc. 9). Populację badania Seddon 2008 stanowili pacjenci na terapii sunitynibem, natomiast pacjenci w badaniu GRID to chorzy po leczeniu sunitynibem, u których zaprzestano leczenia tym lekiem ze względu na nietolerancję lub brak skuteczności. Populacja docelowa (populacja badania GRID) to pacjenci, którzy wyczerpali już dotychczasowe uznane linie leczenia tego typu nowotworu.^{2B} Należy się spodziewać lepszego przeżycia u pacjentów w badaniu Seddon 2008, co potwierdza porównanie krzywej przeżycia z tego badania i krzywej przeżycia dla standardowej terapii z badania GRID (Ryc. 10).

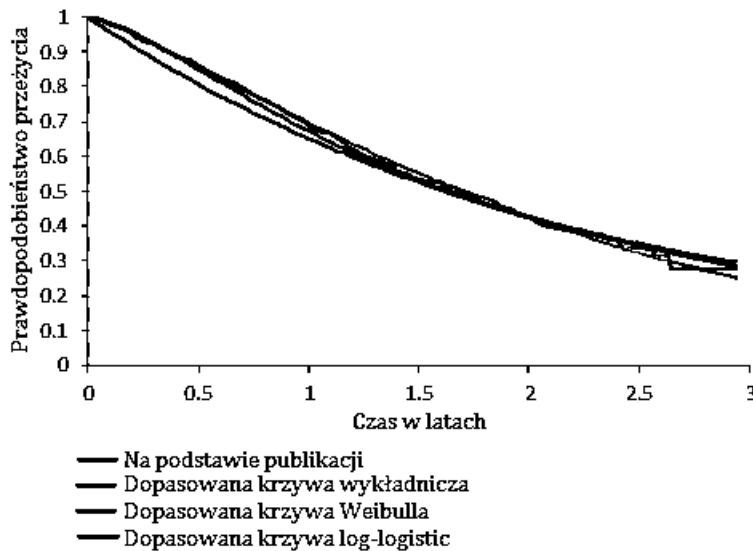
Ryc. 8
Przeżycie całkowite pacjentów na leczeniu sunitynibem w badaniu Seddon 2008.



[†] Najlepiej dopasowana krzywa

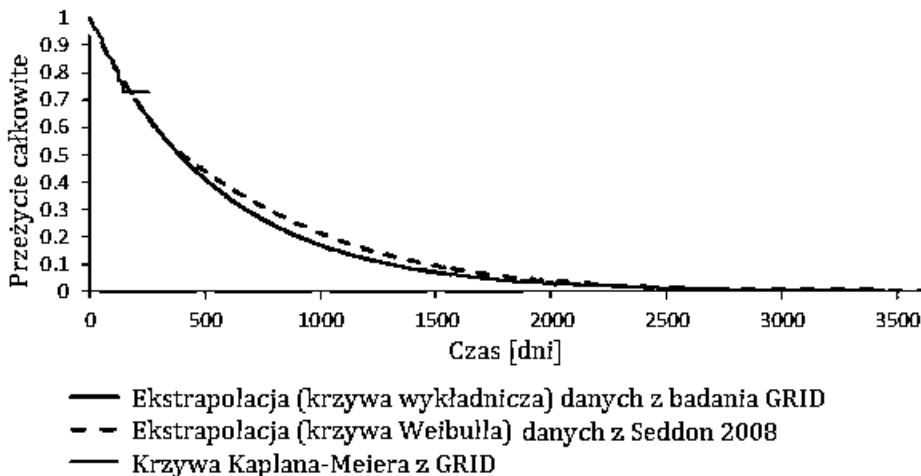
Ryc. 9

Wyniki dopasowania krzywej w celu ekstrapolacji danych z badania Seddon 2008.



Ryc. 10

Porównanie ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego wyznaczonych na podstawie danych z badania GRID (grupa stosująca standardową terapię) i Seddon 2008.



Badania w populacji docelowej

Odnaleziono badania kliniczne, w większości bez grupy kontrolnej, w których grupę badaną stanowili pacjenci po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem i sunitynibem. Celem tych badań była ocena skuteczności aktywnego leczenia, tym samym większość badań raportowała wyniki dla grupy leczonej aktywnie. Tylko w dwóch odnalezionych badaniach przedstawiono wyniki badań dla grupy stosującej BSC. W badaniu Reichardt 2012²⁹ mediana przeżycia dla grupy stosującej BSC wyniosła 280 dni (ok. 9,3 miesiąca). W badaniu tym dopuszczono stosowanie u pacjentów w tej grupie imatynibu lub sunitynibu mimo nietolerancji lub oporności na leczenie. Drugim odnalezionym badaniem raportującym informację o przeżyciu dla grupy BSC jest badanie Kang 2013.³⁰ W badaniu tym mediana przeżycia całkowitego dla grupy BSC wyniosła 7,5 miesiąca.

W badaniu GRID nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Zgodnie z oszacowaniami modelu (w scenariuszu podstawowym) mediana przeżycia dla grupy z badania GRID na standardowej terapii wyniosła 15,6 miesiąca. Mediana ta różni się od wartości raportowanych w badaniu Reichardt 2012, Kang 2013. W celu zidentyfikowania różnic i czynników mogących mieć wpływ na różnice w przeżyciu wykonano porównanie charakterystyki pacjentów (patrz Tab. 25). Stwierdzono różnice w charakterystyce populacji w zakresie stanu sprawności ocenionego w skali EOCG. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Seddon 2008 status sprawności w zasadniczy sposób wpływa na przeżycie całkowite chorych, tj. EOCG 0-1 mediana 88 tygodni, EOCG 2 mediana 27 tygodni (patrz Ryc. 8). Istotny wpływ statusu sprawności na przeżycie całkowite u pacjentów z GIST potwierdzono też w innych badaniach (w tym w polskiej populacji pacjentów z GIST).^{31,32} Należy mieć na uwadze, że jednym z warunków kwalifikacji pacjentów do programu lekowego regorafenibu będzie stan sprawności 0-1 w skali EOCG.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się uprawnione stwierdzenie, że model dobrze odzwierciedla przeżycie pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem (tj. o zbliżonej charakterystyce do populacji badania GRID). Nie ma podstaw do stwierdzenia przeszacowania przeżycia całkowitego w tej grupie chorych.

Tab. 25
Porównanie badań klinicznych w grupie pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem i sunitynibem, u których zastosowano standardową terapię.

Parametr	GRID: grupa placebo	Reichardt 2012	Kang 2013
Populacja	Chorzy z GIST po nietolerancji lub niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	Chorzy z GIST po nietolerancji lub niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem	Chorzy z GIST po nietolerancji lub niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem
Interwencja	Standardowa terapia	Standardowa terapia z lub bez leku (imatynib lub sunitynib)	Standardowa terapia
EOCG 0	56%	40%	70%
EOCG 1	44%	49%	
EOCG 2	Brak	10%	30%
EOCG 3	Brak	Brak	
Wcześniejsza terapia inna niż imatynib i sunitynib	Dopuszczalna inna niż inhibitory kinazy tyrozynowej: 41%	Dopuszczalna inna niż inhibitory kinazy tyrozynowej	Dopuszczalna - inhibitory kinazy tyrozynowej: 40%
Mediana przeżycia bez progresji	0,9 miesiąca	3,7 miesiąca	0,9 miesiąca
Mediana przeżycia całkowitego	Nie osiągnięta	9,3 miesiąca	7,5 miesiąca

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego zamieszczono w Tab. 26 dla wariantu bez RSS i Tab. 27 dla wariantu z RSS. Wyniki analizy progowej zamieszczono w Tab. 28.

Wprowadzenie zaproponowanego programu lekowego dla regorafenibu pozwala uzyskać dodatkowe [REDACTED], co wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDACTED]. Dodatkowy koszt w większości stanowi koszt nabycia regorafenibu. Wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu leku o [REDACTED] co wiąże się ze zmniejszeniem wartości ICUR z 184 tys. zł/QALY do 156 tys. zł/QALY.

Tab. 26
Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: wariant bez RSS.

	QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt AE [zł]	Koszt monitorowania [zł]	Koszt opieki paliatywnej na koniec życia [zł]	Koszt całkowity [zł]
Perspektywa NFZ						
Regorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]						184 159,01
Perspektywa wspólna						
Regorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]						184 181,77

Tab. 27
Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: wariant z RSS.

	QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt AE [zł]	Koszt monitorowania [zł]	Koszt opieki paliatywnej na koniec życia [zł]	Koszt całkowity [zł]
Perspektywa NFZ						
Regorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]						155 978,12
Perspektywa NFZ						
Regorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]						156 000,88

Tab. 28
Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.

Perspektywa analizy	Wariant analizy	Cena progowa [zł]*
NFZ	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	
Wspólna	Wariant bez RSS	
	Wariant z RSS	

* cena zbytu netto, przy której wartość ICUR nie przekracza 3xPKB/ mieszkańca, tj. 111 381 zł

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 29 dla wariantów bez RSS i w Tab. 30 dla wariantów z RSS.

Tab. 29
Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.

Perspektywa analizy		QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 5%						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				193 171,54	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				193 195,41	
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 0%						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				168 429,52	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				168 451,32	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				163 096,92	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				163 117,08	
Rozkład Weibulla dla przeżycia całkowitego						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				336 499,94	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				336 535,45	
10-letni horyzont analizy						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				190 548,96	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				190 572,29	

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Perspektywa analizy		QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
Dawka zgodna z ChPL: 160 mg dziennie						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				210 214,44	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				210 237,20	

Tab. 30
Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.

Perspektywa analizy		QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 5%						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				163 611,51	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				163 635,38	
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosząca 0%						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				142 800,66	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				142 822,46	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				138 139,06	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				138 159,21	
Rozkład Weibulla dla przeżycia całkowitego						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				284 341,08	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				284 376,60	
10-letni horyzont analizy						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				161 354,24	
Wspólna	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				161 377,57	
Dawka zgodna z ChPL: 160 mg dziennie						
NFZ	Regorafenib				-	
	BSC				-	
	Różnica				177 959,33	
Wspólna	Regorafenib				-	

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Perspektywa analizy		QALY	Koszt regorafenibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
	BSC				-	
	Różnica				177 982,08	

4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem modelu jest brak danych dotyczących przeżycia pacjentów stosujących regorafenib lub standardową terapię w dłuższym horyzoncie czasowym niż w badaniu GRID. Brak takich danych wymagał wykonania parametrycznej ekstrapolacji danych. Ekstrapolacja danych jest uznaną metodą wykorzystywaną w przypadku braku danych klinicznych. W tym celu do posiadanych danych z badania GRID dopasowano krzywą. Rozkład krzywej wybrano na podstawie kryterium informacyjnego Akaikego (AIC), który ocenia stopień dopasowania krzywej do posiadanych danych. Taki sposób analizy jest akceptowany i opisywany w rekomendacjach NICE dotyczących wykonywania analiz przeżycia w modelach ekonomicznych.¹¹

Dodatkowo w badaniu GRID dopuszczalna była zmiana terapii w grupie placebo na regorafenib po wystąpieniu progresji, co utrudnia oszacowanie wpływu regorafenibu na przeżycie całkowite. Zgodnie z danymi zmiana dotyczyła 85% pacjentów z grupy placebo. Zastosowano metody matematyczne pozwalające na skorygowanie przeżycia całkowitego o efekt przejścia pacjentów na regorafenib.

5 DYSKUSJA

5.1 Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Zastosowano model z dystrybucją stanów zdrowia zależną od czasu (ang. *time-dependent state distribution model*). Wyróżniono stan „braku progresji”, „po progresji” i „zgon”. Koszty i efekty zdrowotne oceniono w horyzoncie dożywočním ze względu na wpływ leczenia na przeżycie całkowite. Założono, że 40-letni horyzont pozwoli na zgon wszystkich pacjentów z kohorty. Większość pacjentów umiera w okresie do 10 lat po rozpoczęciu leczenia, tym samym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat nie wpływa znacząco na wynik analizy.

Leczenie regorafenibem porównano ze standardową terapią, tj. z brakiem aktywnego leczenia i regularnym monitorowaniem przebiegu choroby, czyli komparatorem wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego.²

Skuteczność leczenia, tj. wpływ na czas do progresji oraz przeżycie całkowite oszacowano na podstawie danych z badania rejestracyjnego regorafenibu, tj. badania GRID. Zgodnie z danymi z tego badania mediana czasu do progresji była istotnie statystycznie większa dla grupy leczonej regorafenibem w porównaniu do standardowej terapii, odpowiednio 4,8 miesiąca i 0,9 miesiąca ($p < 0,0001$).⁶

Zgodnie z protokołem badania GRID pacjenci z grupy stosującej standardową terapię po wystąpieniu progresji mogli rozpocząć leczenie regorafenibem. Rozpoczęcie leczenia preparatem Stivarga® dotyczyło 85% pacjentów z tej grupy. Konsekwencją tego przejścia było zaburzenie krzywych przeżycia całkowitego pacjentów dla regorafenibu i standardowej terapii w horyzoncie czasowym badania GRID. Prawdopodobnie było to przyczyną braku osiągnięcia różnicy istotnej statystycznie w przeżyciu całkowitym pomiędzy ocenianymi grupami. Efekt przejścia postanowiono skorygować wykorzystując jedną z dostępnych opublikowanych metod matematycznych. Testowano wykorzystanie dwóch metod. Wybrano metodę dającą bardziej konserwatywne wyniki a także wskazaną jako bardziej wiarygodną przez autorów publikacji Morden 2011.¹⁰

Zużycie zasobów określono poprzez sporządzenie ankiety skierowanej do eksperta klinicznego, którym jest ██████████. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i MZ.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu poszukiwano poprzez wykonanie przeglądu systematycznego. W modelu wykorzystano dane z badania GRID uzyskane metodą prób sparowanych.²⁶ Należy mieć na uwadze, że w metodzie prób sparowanych różnica wyznaczana jest w oparciu o dane przed progresją i po progresji dla tego samego pacjenta, natomiast w metodzie GLMM (druga metoda przedstawiona w tej samej publikacji) wykorzystuje się wartości z wszystkich

wykonanych pomiarów w różnym czasie dla wszystkich pacjentów. W modelu nie uwzględniono dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem działań niepożądanych. Taka decyzja autorów modelu wynikała z braku zarejestrowania istotnej statystycznie różnicy jakości życia pomiędzy grupą na standardowej terapii a grupą leczonych regorafenibem.²⁶ Brak różnicy między grupami wskazuje na niewielki wpływ występowania działań niepożądanych regorafenibu na jakość życia pacjentów.

5.2 Wyniki

Wprowadzenie zaproponowanego programu lekowego dla regorafenibu pozwala uzyskać dodatkowe [REDAKTOWANE], co wiąże się z dodatkowym kosztem wynoszącym [REDAKTOWANE]. Dodatkowy koszt w większości stanowi koszt nabycia regorafenibu. Wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka pozwala na zmniejszenie kosztu leku o [REDAKTOWANE] co wiąże się ze zmniejszeniem wartości ICUR ze 184 tys. zł/QALY do 156 tys. zł/QALY.

Największy wpływ na oszacowaną wartość ICUR miało założenie odnośnie przebiegu krzywej przeżycia całkowitego w horyzoncie analizy wykraczającym poza czas trwania badania klinicznego regorafenibu. Należy podkreślić, że wybrany w analizie podstawowej przebieg tej krzywej, zgodnie z rozkładem wykładniczym, został wybrany w oparciu o kryterium informacyjne Akaikego (AIC). Metoda ta jest uznana i polecaną metodą pozwalającą na dopasowania przebiegu krzywej do posiadanych danych.¹¹ Konieczność ekstrapolacji danych jest typowym ograniczeniem dla nowych leków wchodzących na rynek, które wpływają na przeżycie pacjentów.

5.3 Wyniki innych analiz

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono opublikowane wyniki analizy ekonomicznej zlecniodawcy w dokumentacji kanadyjskiej agencji HTA.³³

Najprawdopodobniej w analizie wykorzystano ten sam model, co przekazany przez zlecniodawcę.

W dokumencie kanadyjskiej agencji zamieszczono wynik oszacowania wykonanego przez zlecniodawcę oraz oszacowania przeprowadzonego przez zespół kanadyjskiej agencji HTA.

Oszacowanie zlecniodawcy: 104 660 dolarów kanadyjskich/ QALY.

Oszacowanie agencji HTA: 171 436 dolarów kanadyjskich/ QALY.

Główną przyczyną różnicy w oszacowaniu były założenia dotyczące przeżycia całkowitego. Kanadyjska agencja HTA wskazała rozkład Weibulla jako bardziej odpowiedni niż wykładniczy do ekstrapolacji danych o przeżyciu całkowitym. Należy podkreślić, że mimo różnicy w ocenie przeżycia całkowitego przez zlecniodawcę i kanadyjską agencję HTA, regorafenib uzyskał pozytywną rekomendację.

6 WNIOSKI

Leczenie regorafenibem zastępuje najlepszą dostępną terapię podtrzymującą, która polega na monitorowaniu stanu zdrowia. Tym samym regorafenib stanowi nową opcję terapeutyczną dla opisanej we wniosku populacji docelowej.

Wprowadzenie do refundacji regorafenibu w ramach zaproponowanego przez zleceniodawcę programu lekowego pozwala na zwiększenie przeżycia pacjenta średnio

████████████████████.

Oszacowany koszt uzyskania dodatkowego QALY przekracza próg efektywności kosztowej określony ustawą o 65%. Po uwzględnieniu zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka koszt ten przekracza próg o 40%.

7 ANEKS

7.1 Przegląd analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania regorafenibu:

- MEDLINE (PubMed): do 11.07.2014,
- EMBASE (embase.com): do 14.07.2014,
- Cochrane Library: do 14.07.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 31, Tab. 32, Tab. 33). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., I.D.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 11).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z GIST
<i>Rodzaj interwencji:</i>	regorafenib
<i>Porównanie:</i>	standardowa terapia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 31
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 11.07.2014.

1	"Quality of Life"[Mesh]	116040
---	-------------------------	--------

2	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2506
3	"Value of Life"[Mesh]	5376
4	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6749
5	"Models, Economic"[Mesh]	9991
6	"Markov Chains"[Mesh]	9521
7	"Monte Carlo Method"[Mesh]	19573
8	"Decision Trees"[Mesh]	8711
9	economic* [tw]	492872
10	cost* [tw]	446625
11	costing* [tw]	2830
12	costly [tw]	21336
13	costed [tw]	223
14	price* [tw]	23515
15	pricing* [tw]	3145
16	pharmacoeconomic* [tw]	2909
17	"quality of life" [tw]	191729
18	qol* [tw]	20618
19	hrqol* [tw]	7874
20	"Quality adjusted life year*" [tw]	2791
21	qaly* [tw]	5302
22	cba [tw]	24713
23	cea [tw]	17072
24	cua [tw]	852
25	utilit* [tw]	122824
26	markov* [tw]	16937
27	"monte carlo" [tw]	37235
28	"decision tree" [tw]	3530
29	"decision model" [tw]	1090
30	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29}	1140278
31	"regorafenib" [Supplementary Concept]	53
32	Stivarga [tw]	9
33	regorafenib [tw]	135
34	"BAY 73-4506" [tw]	12
35	{#31 or #32 or #33 or #34}	138
36	{#30 and #35}	12

Tab. 32

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 14.07.2014.

1	'regorafenib'/exp OR 'regorafenib' AND [embase]/lim	554
2	regorafenib:ab,ti AND [embase]/lim	234
3	stivarga:ab,ti AND [embase]/lim	9
4	'bay 73-4506':ab,ti AND [embase]/lim	30

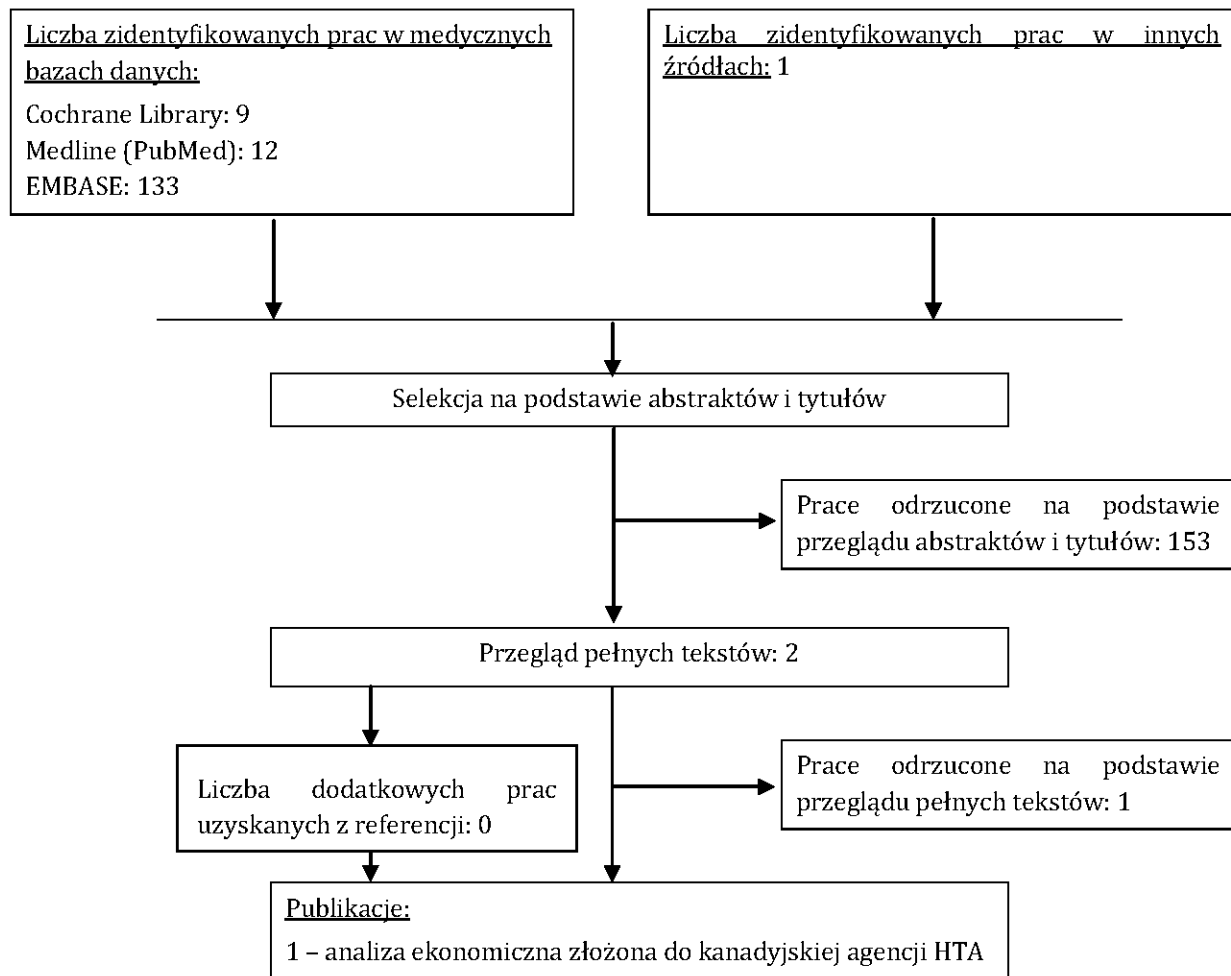
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	557
6	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	397590
7	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	263926
8	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	151
9	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	11892
10	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	4825
11	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	143421
12	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	359560
13	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	23972
14	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5363
15	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	36814
16	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2684
17	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	177040
18	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	10023
19	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	10864
20	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	8289
21	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8757
22	cea:ab,ti AND [embase]/lim	19272
23	cua:ab,ti AND [embase]/lim	590
24	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	133842
25	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	12350
26	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	20113
27	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	61917
28	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1135703
29	#5 AND #28	133

Tab. 33

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 14.07.2014.

1	regorafenib:ti,ab,kw	9
2	stivarga:ti,ab,kw	1
3	"BAY 73-4506":ti,ab,kw	0
4	#1 or #2 or #3	9
	#4 in Other Reviews	2
	#4 in Trials	4
	#4 in Technology Assessments	3

Ryc. 11
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 34
Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
IQWIG 2013 ³⁴	Publikacja dotyczy regorafenibu stosowanego w leczeniu raka jelita grubego

7.2 Przegląd badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z GIST występujących w modelu ekonomicznym:

- MEDLINE (PubMed): do 15.07.2014 (Tab. 35),
- Cochrane: do 15.07.2014 (Tab. 36).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D., D.G.). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim. Odrzucano publikacje bez abstraktów.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w formie pozwalającej na wprowadzenie do modelu. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie PRISMA (Ryc. 12). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 2.7.7, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 37.

Tab. 35
Strategia wyszukiwania wartości użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.07.2014.

1	short form 36 [tw]	6477
2	SF36 [tw]	780
3	EQ 5D [tw]	3097
4	EQ5D [tw]	193
5	EuroQoL [tw]	2290
6	EQ-5D-3L [tw]	66
7	health utilities index [tw]	538
8	HUI [tw]	742
9	quality of well being [tw]	293
10	QWB [tw]	171
11	visual analogue scale [tw]	13377
12	VAS [tw]	29175
13	Utility [tw]	119221
14	QALY [tw]	4343
15	Time trade-off [tw]	780
16	standard gamble [tw]	670
17	health status indicator [tw]	32
18	cost-utility [tw]	2553
19	quality of life [tw]	191883
20	"Quality of Life"[Mesh]	116102
21	{{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20}}	343997
22	"Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]	3979
23	"Gastrointestinal Stromal Tumor*" [tw]	2422
24	"Tumor*, Gastrointestinal Stromal" [tw]	1
25	"Gastrointestinal Stromal Neoplasms" [tw]	4
26	"Neoplasm*, Gastrointestinal Stromal" [tw]	0

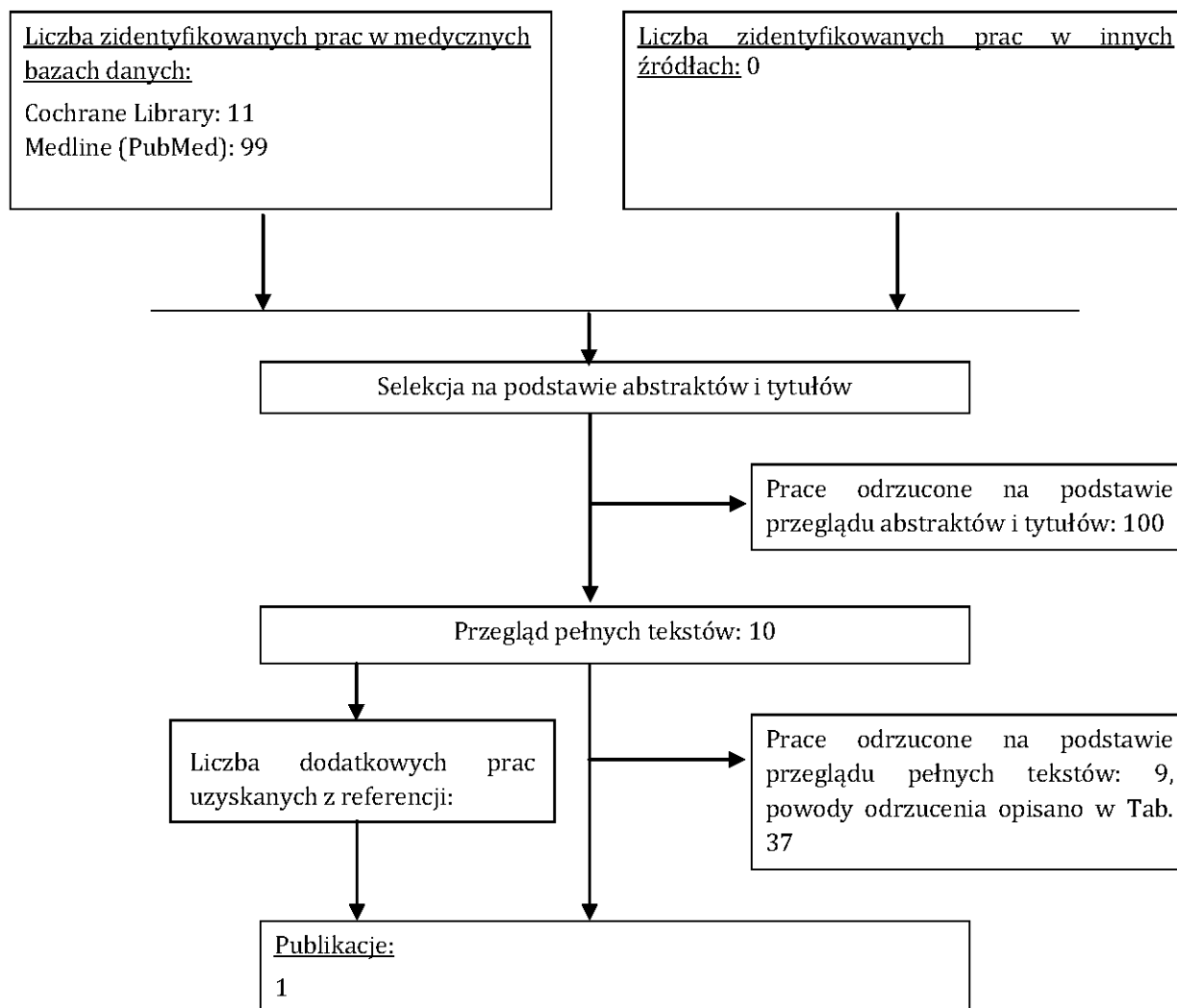
27	"Gastrointestinal Stromal Tumor" [tw]	2422
28	"Gastrointestinal Stromal Neoplasm" [tw]	2
29	"Gastrointestinal Stromal Sarcoma" [tw]	7
30	{#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29}	4990
31	{#21 and #30}	99

Tab. 36

Strategia wyszukiwania wartości użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 15.07.2014.

1	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees	93
2	{Gastrointestinal Stromal Tumor}:ti,ab,kw	154
3	{Tumor, Gastrointestinal Stromal}:ti,ab,kw	154
4	{Gastrointestinal Stromal Neoplasms}:ti,ab,kw	60
5	{Neoplasm, Gastrointestinal Stromal}:ti,ab,kw	60
6	{Stromal Neoplasm, Gastrointestinal}:ti,ab,kw	60
7	{Gastrointestinal Stromal Tumor}:ti,ab,kw	154
8	{Gastrointestinal Stromal Neoplasm}:ti,ab,kw	60
9	{Gastrointestinal Stromal Sarcoma}:ti,ab,kw	24
10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	154
11	{short form 36}:ti,ab,kw	2511
12	{SF36}:ti,ab,kw	156
13	{EQ 5D}:ti,ab,kw	632
14	{EuroQoL}:ti,ab,kw	634
15	{health utilities index}:ti,ab,kw	344
16	{HUI}:ti,ab,kw	53
17	{quality of well being}:ti,ab,kw	9644
18	{QWB}:ti,ab,kw	33
19	{visual analogue scale}:ti,ab,kw	15680
20	{VAS}:ti,ab,kw	8063
21	{utility}:ti,ab,kw	5660
22	{QALY}:ti,ab,kw	610
23	{time trade-off}:ti,ab,kw	134
24	{standard gamble}:ti,ab,kw	95
25	{health status indicator}:ti,ab,kw	1336
26	{cost-utility}:ti,ab,kw	1015
27	{quality of life}:ti,ab,kw	33684
28	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	58654
29	#10 and #28	11

Ryc. 12
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji zawierających wartości użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 37
Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego wartości użyteczności.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Bond 2009 ³⁵	Brak wartości użyteczności w publikacji.
Hislop 2011 ³⁶	Wymienione stany zdrowia zróżnicowano ze względu na stosowane leczenie, tj. wyróżniono stan brak progresji na leczeniu imabynibem lub sunitynibem oraz stan leczenie BSC (zwany w dalszej części raportu jako progresja choroby). Wartości wyznaczono na podstawie dwóch publikacji (w tym Wilson 2005).
Huse 2007 ³⁷	Publikacja wtórnie zamieszczająca wartości użyteczności. Wartości pochodzą z publikacji Wilson 2005.
Majer 2013 ³⁸	Inna definicja stanów zdrowia, tj. stan „bez nawrotu choroby”, „z nawrotem choroby”, „po progresji”.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Paz-Ares 2008 ³⁹	Stan „brak progresji na BSC”, „brak progresji na leczeniu sunitynibem”, „progresja choroby”. Wartości wyznaczone na podstawie danych z badania sunitynibu. Zdecydowano o wykorzystaniu danych z badania regorafenibu ze względu na to, że pacjenci w tym badaniu stanowią populację docelową (po wcześniejszym leczeniu imatynibem i sunitynibem). Populacja badania sunitynibu to pacjenci po wcześniejszym leczeniu imatynibem. Dodatkowo z leczeniem sunitynibem związane jest zmniejszenie użyteczności. Nie ma pewności czy takie same zmniejszenie użyteczności jest związane z leczeniem regorafenibem.
Chabot 2008 ⁴⁰	Stan „brak progresji na BSC”, „brak progresji na leczeniu sunitynibem”, „progresja choroby”. Wartości wyznaczone na podstawie danych z badania sunitynibu. Zdecydowano o wykorzystaniu danych z badania regorafenibu ze względu na to, że pacjenci w tym badaniu stanowią populację docelową (po wcześniejszym leczeniu imatynibem i sunitynibem). Populacja badania sunitynibu to pacjenci po wcześniejszym leczeniu imatynibem. Dodatkowo z leczeniem sunitynibem związane jest zmniejszenie użyteczności. Nie ma pewności czy takie same zmniejszenie użyteczności jest związane z leczeniem regorafenibem.
Reddy 2007 ⁴¹	Publikacja wtórnie zamieszczająca wartości użyteczności. Wartości pochodzą z publikacji Wilson 2005.
Sanon 2013 ⁴²	Inna definicja stanów zdrowia. Niektóre użyteczności wyznaczone na podstawie opinii eksperta.
Wilson 2005 ⁴³	Stan progresji i stan braku progresji na leczeniu imatynibem. Wartości mapowane do EQ-5D na podstawie ECOG (skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) przez kilku klinicystów. Populacja nieleczonej wcześniej imatynibem i sunitynibem.

7.3 Dane kosztowe

Tab. 38
Koszt stosowania leków obniżających ciśnienie krwi (leki niezłożone).^{25,44}

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Adipine	5909990642267	41.0	14,45	30%	4,34	5	300	0,1685	0,240833333	0,000735771
Adipine	5909990642311	41.0	7,8	30%	2,7	5	150	0,17	0,26	0,000508141
Agen 10	5909991067540	41.0	27,52	30%	8,26	5	600	0,1605	0,229333333	0
Agen 10	5909991099022	41.0	16,15	30%	5,95	5	300	0,17	0,269166667	0,001326798
Agen 5	5909991067533	41.0	14,56	30%	4,37	5	300	0,169833333	0,242666667	0
Agen 5	5909991098926	41.0	8,25	30%	3,15	5	150	0,17	0,275	0,001039104
Aldan	5909991008635	41.0	6,76	30%	2,03	5	150	0,157666667	0,225333333	0,000355114
Aldan	5909991008734	41.0	12,19	30%	3,66	5	300	0,142166667	0,203166667	0,000474922
Alneta	5909991067977	41.0	7,8	30%	2,7	5	150	0,17	0,26	0
Alneta	5909991068073	41.0	15,02	30%	4,82	5	300	0,17	0,250333333	0
Amlaxopin	5909990752690	41.0	6,95	30%	2,09	5	150	0,162	0,231666667	6,69433E-05
Amlaxopin	5909990752720	41.0	12,97	30%	3,89	5	300	0,151333333	0,216166667	0,000108395
Amlodipine Aurobindo	5909990954254	41.0	6,05	30%	1,82	5	150	0,141	0,201666667	0
Amlodipine Aurobindo	5909990955008	41.0	11,5	30%	3,45	5	300	0,134166667	0,191666667	0
Amlodipine Bluefish	5909990800469	41.0	5,97	30%	1,79	5	150	0,139333333	0,199	0,000132068
Amlodipine Bluefish	5909990800551	41.0	11,28	30%	3,38	5	300	0,131666667	0,188	0,00020933
Amlodipinum 123ratio	5909990721580	41.0	7,23	30%	2,17	5	150	0,168666667	0,241	0,000357575
Amlodipinum 123ratio	5909990721603	41.0	13,03	30%	3,91	5	300	0,152	0,217166667	0,000478854
Amlomyl	5909990842476	41.0	6,39	30%	1,92	5	150	0,149	0,213	5,605E-05
Amlomyl	5909990842698	41.0	12,19	30%	3,66	5	300	0,142166667	0,203166667	6,99382E-05
Amlonor	5909990642618	41.0	7,57	30%	2,47	5	150	0,17	0,252333333	0,000234576
Amlonor	5909990642625	41.0	14,57	30%	4,37	5	300	0,17	0,242833333	0,000316249
Amlopin 10	5909990048977	41.0	18,42	30%	8,22	5	300	0,17	0,307	0,003069561

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
mg										
Amlopin 10 mg	5909997213699	41.0	13,89	30%	4,17	5	300	0,162	0,2315	1,37067E-08
Amlopin 10 mg	5909997218090	41.0	13,27	30%	3,98	5	300	0,154833333	0,221166667	0
Amlopin 5 mg	5909990048939	41.0	10,56	30%	5,46	5	150	0,17	0,352	0,002530228
Amlopin 5 mg	5909997213675	41.0	7,8	30%	2,7	5	150	0,17	0,26	4,56889E-09
Amlopin 5 mg	5909997218113	41.0	7,52	30%	2,42	5	150	0,17	0,250666667	0
Amlozek	5909990799718	41.0	14,49	30%	9,39	5	150	0,17	0,483	0,002479137
Amlozek	5909990799817	41.0	20,57	30%	10,37	5	300	0,17	0,342833333	0,003174284
Apo-Amlo 10	5909990565993	41.0	15,59	30%	5,39	5	300	0,17	0,259833333	0,00042874
Apo-Amlo 5	5909990565986	41.0	8,07	30%	2,97	5	150	0,17	0,269	0,000310211
Cardilopin	5909990907311	41.0	5,63	30%	3,08	5	75	0,17	0,375333333	0,000102988
Cardilopin	5909990907410	41.0	7,8	30%	2,7	5	150	0,17	0,26	0,000256034
Cardilopin	5909990907519	41.0	15,02	30%	4,82	5	300	0,17	0,250333333	0,000198095
Finamlox	5909990794430	41.0	7,23	30%	2,17	5	150	0,168666667	0,241	2,93482E-05
Finamlox	5909990794461	41.0	15,47	30%	5,27	5	300	0,17	0,257833333	2,89073E-05
Normodipine	5909990993017	41.0	7,8	30%	2,7	5	150	0,17	0,26	0,000160561
Normodipine	5909990993116	41.0	15,02	30%	4,82	5	300	0,17	0,250333333	0,000286723
Tenox	5909990421824	41.0	23,15	30%	7,85	5	450	0,17	0,257222222	7,71685E-06
Tenox	5909990963010	41.0	8,25	30%	3,15	5	150	0,17	0,275	0,00019598
Tenox	5909990963119	41.0	15,92	30%	5,72	5	300	0,17	0,265333333	0,000265895
Vilpin	5909990621217	41.0	7,92	30%	2,82	5	150	0,17	0,264	0,000127585
Vilpin	5909991042912	41.0	15,02	30%	4,82	5	300	0,17	0,250333333	0,000394064
Dilzem 120 retard	5909990482917	43.0	11,23	ryczałt	3,78	240	3600	0,496666667	0,748666667	5,22361E-05
Dilzem 180 retard	5909990483310	43.0	16,31	ryczałt	3,53	240	5400	0,568	0,724888889	2,10977E-05
Dilzem Retard	5909990213214	43.0	9,63	ryczałt	4,84	240	2700	0,425777778	0,856	6,47444E-05
Oxycardil 120	5909990112616	43.0	11,1	ryczałt	3,65	240	3600	0,496666667	0,74	0,000161537
Oxycardil 180	5909990416318	43.0	16,25	ryczałt	3,47	240	5400	0,568	0,722222222	3,80906E-05
Oxycardil 240	5909990416417	43.0	21,93	ryczałt	3,83	240	7200	0,603333333	0,731	0,000617464
Oxycardil 60	5909990121120	43.0	10,65	ryczałt	3,2	240	3600	0,496666667	0,71	0,000644402
Plendil	5909990344819	41.0	23,57	30%	18,81	5	140	0,17	0,841785714	0,000175146
Plendil	5909990344918	41.0	30,75	30%	21,23	5	280	0,17	0,549107143	0,000276204
Lacipil	5909990625697	41.0	29,73	30%	22,59	4	168	0,17	0,707857143	0,00146617

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Lacipil	5909990650521	41.0	14,49	30%	12,11	4	56	0,17	1,035	0,000271492
Lacipil	5909990650620	41.0	21,68	30%	16,92	4	112	0,17	0,774285714	0,006237905
Nitrendypina EGIS	5909990694754	41.0	15,57	ryczałt	7,4	20	1200	0,136166667	0,2595	0,003663145
Nitrendypina EGIS	5909990694761	41.0	8,03	ryczałt	3,94	20	600	0,136333333	0,267666667	0,001266342
Nitrendypina EGIS	5909990694778	41.0	5,11	ryczałt	4,67	20	300	0,029333333	0,340666667	0,000170492
Nitrendypina EGIS	5909990694785	41.0	10,18	ryczałt	6,09	20	600	0,136333333	0,339333333	0,001311985
Staveran 120	5909990045419	42.0	8,17	ryczałt	3,2	240	2400	0,497	0,817	9,63607E-05
Staveran 40	5909990045211	42.0	3,21	ryczałt	3,21	240	800	0	0,963	5,09531E-07
Staveran 80	5909990045310	42.0	5,88	ryczałt	3,63	240	1600	0,3375	0,882	2,25455E-05
Lotensin	5909990118816	44.0	17,45	ryczałt	17,14	7,5	140	0,016607143	0,934821429	1,31502E-05
Lotensin	5909990118915	44.0	23,65	ryczałt	20,6	7,5	280	0,081696429	0,633482143	0,000433507
Lotensin	5909990119011	44.0	33,04	ryczałt	26,95	7,5	560	0,0815625	0,4425	0,000639683
Captopril Polfarmex	5909990495238	44.0	3,49	ryczałt	3,49	50	750	0	0,232666667	2,99821E-05
Captopril Polfarmex	5909990495337	44.0	6,87	ryczałt	4,42	50	1500	0,081666667	0,229	0,000141955
Captopril Polfarmex	5909990830817	44.0	2,36	ryczałt	2,36	50	375	0	0,314666667	9,26302E-06
Cazaprol	5909990678648	44.0	8,82	ryczałt	8,82	2,5	30	0	0,735	3,84143E-07
Cazaprol	5909990678655	44.0	14,25	ryczałt	12,18	2,5	70	0,073928571	0,508928571	0,000130861
Cazaprol	5909990678679	44.0	23,23	ryczałt	18,66	2,5	140	0,081607143	0,414821429	0,000738399
Cilan	5909990066636	44.0	7,13	ryczałt	7,13	2,5	15	0	1,188333333	9,21558E-07
Cilan	5909990066667	44.0	11,15	ryczałt	11,15	2,5	30	0	0,929166667	2,61317E-06
Cilan	5909990066780	44.0	16,96	ryczałt	14,51	2,5	75	0,081666667	0,565333333	0,00028271
Cilan	5909990066803	44.0	26,79	ryczałt	21,9	2,5	150	0,0815	0,4465	0,001114143
Enarenal	5909990014934	44.0	3,89	ryczałt	3,89	10	150	0	0,259333333	5,36878E-06
Enarenal	5909990014958	44.0	7,23	ryczałt	4,78	10	300	0,081666667	0,241	0,00209649
Enarenal	5909990015030	44.0	6,12	ryczałt	3,67	10	300	0,081666667	0,204	0,000633947
Enarenal	5909990015054	44.0	11,77	ryczałt	6,88	10	600	0,0815	0,196166667	0,014430959
Enarenal	5909990020829	44.0	20,12	ryczałt	12,8	10	1200	0,061	0,167666667	0,019349425
Enarenal	5909990020836	44.0	11,25	ryczałt	6,4	10	600	0,080833333	0,1875	0,00099009
Tanatril	5909991069810	44.0	16,48	ryczałt	16,48	10	140	0	1,177142857	2,80725E-06
Tanatril	5909991069919	44.0	21,73	ryczałt	19,66	10	280	0,073928571	0,776071429	0,000129211

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Tanatril	5909991070014	44.0	37,41	ryczałt	32,84	10	560	0,081607143	0,668035714	0,000182705
LisiHEXAL 10	5909991013417	44.0	12,37	ryczałt	9,92	10	300	0,081666667	0,412333333	0,000459013
LisiHEXAL 20	5909991013516	44.0	19,94	ryczałt	15,05	10	600	0,0815	0,332333333	0,001368984
LisiHEXAL 5	5909991013318	44.0	9,9	ryczałt	9,9	10	150	0	0,66	2,36548E-06
Lisinoratio 10	5909990939817	44.0	12,71	ryczałt	10,26	10	300	0,081666667	0,423666667	0,000856301
Lisinoratio 10	5909997218168	44.0	9,36	ryczałt	6,91	10	300	0,081666667	0,312	5,61973E-09
Lisinoratio 20	5909990939916	44.0	20,67	ryczałt	15,78	10	600	0,0815	0,3445	0,002286558
Lisinoratio 20	5909997218175	44.0	16,81	ryczałt	11,92	10	600	0,0815	0,280166667	0
Lisinoratio 5	5909990939718	44.0	8,54	ryczałt	8,54	10	150	0	0,569333333	5,18843E-06
Lisiprol	5909990682409	44.0	9,62	ryczałt	9,62	10	140	0	0,687142857	5,90504E-06
Lisiprol	5909990682447	44.0	13,78	ryczałt	11,71	10	280	0,073928571	0,492142857	0,000678887
Lisiprol	5909990682461	44.0	20,4	ryczałt	15,83	10	560	0,081607143	0,364285714	0,001738841
Ranopril	5909991132927	44.0	4,69	ryczałt	4,69	10	140	0	0,335	1,53555E-06
Ranopril	5909991133023	44.0	17,45	ryczałt	12,88	10	560	0,081607143	0,311607143	0,001029502
Ranopril	5909991133122	44.0	9,43	ryczałt	7,36	10	280	0,073928571	0,336785714	0,00031229
Erbugen	5909990984954	44.0	9,59	ryczałt	7,14	4	120	0,081666667	0,319666667	1,27655E-05
Prenessa	5909990569311	44.0	13,89	ryczałt	11,44	4	120	0,081666667	0,463	0,002242962
Prenessa	5909990662494	44.0	25,66	ryczałt	20,77	4	240	0,0815	0,427666667	0,001758713
Prestarium 10mg	5909990336081	44.0	40,4	ryczałt	34,28	4	300	0,0816	0,538666667	0,016066503
Prestarium 5mg	5909990337774	44.0	22,86	ryczałt	19,8	4	150	0,0816	0,6096	0,014316991
Vidotin	5909990653614	44.0	9,59	ryczałt	7,14	4	120	0,081666667	0,319666667	0,000166785
Vidotin	5909990653621	44.0	17,5	ryczałt	12,61	4	240	0,0815	0,291666667	0,000215243
Accupro 10	5909990707010	44.0	15,17	ryczałt	14,61	15	300	0,028	0,7585	0,000167439
Accupro 20	5909990707119	44.0	20,19	ryczałt	16,93	15	600	0,0815	0,50475	0,002294432
Accupro 40	5909991080129	44.0	31,18	ryczałt	25,09	15	1120	0,0815625	0,417589286	0,001233938
Accupro 5	5909990706914	44.0	12,12	ryczałt	12,12	15	150	0	1,212	9,91074E-06
Acurenal	5909990953882	44.0	30,93	ryczałt	24,4	15	1200	0,081625	0,386625	0,000212813
Acurenal	5909991125417	44.0	9,57	ryczałt	9,57	15	150	0	0,957	2,0582E-06
Acurenal	5909991125516	44.0	13,02	ryczałt	12,46	15	300	0,028	0,651	7,17643E-05
Acurenal	5909991125615	44.0	18,72	ryczałt	15,46	15	600	0,0815	0,468	0,001752843
Aprilgen 10mg	5909990014439	44.0	12,45	ryczałt	11,89	15	300	0,028	0,6225	6,13628E-06
Aprilgen 20mg	5909990014460	44.0	15,76	ryczałt	12,5	15	600	0,0815	0,394	1,49569E-05
Aprilgen	5909990014507	44.0	30,36	ryczałt	23,83	15	1200	0,081625	0,3795	0,000153388

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
40mg										
Aprilgen 5mg	5909990014354	44.0	9,06	ryczałt	9,06	15	150	0	0,906	2,00445E-07
Pulsaren 20	5909991165710	44.0	15,76	ryczałt	12,5	15	600	0,0815	0,394	0,000259793
Quinaprilum 123ratio	5909990215737	44.0	9,4	ryczałt	9,4	15	150	0	0,94	1,07255E-08
Quinaprilum 123ratio	5909990215805	44.0	12,45	ryczałt	11,89	15	300	0,028	0,6225	2,0302E-06
Quinaprilum 123ratio	5909990215898	44.0	17,47	ryczałt	14,21	15	600	0,0815	0,43675	3,36147E-05
Quinaprilum 123ratio	5909990215980	44.0	31,33	ryczałt	24,8	15	1200	0,081625	0,391625	2,69268E-05
Ampril 10 mg tabletki	5909990571468	44.0	17,85	ryczałt	12,8	2,5	300	0,042083333	0,14875	0,008025977
Ampril 10 mg tabletki	5909990571475	44.0	33,54	ryczałt	25,6	2,5	600	0,033083333	0,13975	0,000504979
Ampril 5 mg tabletki	5909990571499	44.0	9,5	ryczałt	6,4	2,5	150	0,051666667	0,158333333	0,002044851
Ampril 5 mg tabletki	5909990571505	44.0	18,42	ryczałt	12,8	2,5	300	0,046833333	0,1535	0,000212166
Apo-Rami	5909990653355	44.0	5,32	ryczałt	3,25	2,5	70	0,073928571	0,19	0,00016765
Apo-Rami	5909990653362	44.0	10,37	ryczałt	5,97	2,5	140	0,078571429	0,185178571	0,001909572
Apo-Rami	5909990653379	44.0	19,59	ryczałt	11,95	2,5	280	0,068214286	0,174910714	0,00538097
Axtil	5909990337958	44.0	5,85	ryczałt	3,4	2,5	75	0,081666667	0,195	0,000958479
Axtil	5909990337972	44.0	11,37	ryczałt	6,48	2,5	150	0,0815	0,1895	0,010097814
Axtil	5909990337989	44.0	21,69	ryczałt	12,8	2,5	300	0,074083333	0,18075	0,039958821
Ivipril	5909990961955	44.0	5,17	ryczałt	3,2	2,5	70	0,070357143	0,184642857	8,40066E-09
Ivipril	5909990961962	44.0	5,49	ryczałt	3,2	2,5	75	0,076333333	0,183	7,42787E-08
Ivipril	5909990961986	44.0	10,19	ryczałt	5,97	2,5	140	0,075357143	0,181964286	4,55491E-06
Ivipril	5909990961993	44.0	10,8	ryczałt	6,4	2,5	150	0,073333333	0,18	4,31234E-07
Ivipril	5909990962020	44.0	19,22	ryczałt	11,95	2,5	280	0,064910714	0,171607143	7,33331E-06
Ivipril	5909990962037	44.0	20,57	ryczałt	12,8	2,5	300	0,06475	0,171416667	8,50909E-07
Piramil 10 mg	5909990661756	44.0	19,67	ryczałt	11,95	2,5	280	0,068928571	0,175625	0,031545149
Piramil 2	5909990212170	44.0	7,89	ryczałt	5,44	2,5	75	0,081666667	0,263	0,000974933
Piramil 5 mg	5909990212248	44.0	11,37	ryczałt	6,48	2,5	150	0,0815	0,1895	0,011026976
Polpril	5909990694631	44.0	11,09	ryczałt	6,52	2,5	140	0,081607143	0,198035714	0,008300781
Polpril	5909990694655	44.0	21,37	ryczałt	12,24	2,5	280	0,081517857	0,190803571	0,030850929
Polpril	5909990924608	44.0	5,38	ryczałt	3,31	2,5	70	0,073928571	0,192142857	0,000889693

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Polpril	5909990924646	44.0	10,54	ryczałt	5,97	2,5	140	0,081607143	0,188214286	0,009958088
Polpril	5909990924653	44.0	20,04	ryczałt	11,95	2,5	280	0,072232143	0,178928571	0,028026585
Ramicor	5909990763542	44.0	8,44	ryczałt	5,97	2,5	140	0,044107143	0,150714286	6,99711E-06
Ramicor	5909990763559	44.0	15,36	ryczałt	11,95	2,5	280	0,030446429	0,137142857	0,001354537
Ramipril Billev	5909991070441	44.0	10,53	ryczałt	5,97	2,5	140	0,081428571	0,188035714	1,24517E-07
Ramipril Billev	5909991070540	44.0	20,01	ryczałt	11,95	2,5	280	0,071964286	0,178660714	4,45875E-07
Ramiprilum 123ratio	5909991065966	44.0	5,73	ryczałt	3,28	2,5	75	0,081666667	0,191	0
Ramiprilum 123ratio	5909991066031	44.0	10,92	ryczałt	6,4	2,5	150	0,075333333	0,182	0
Ramiprilum 123ratio	5909991066079	44.0	18,77	ryczałt	11,95	2,5	280	0,060892857	0,167589286	0
Ramistad 10	5909990017461	44.0	15,36	ryczałt	11,95	2,5	280	0,030446429	0,137142857	0,001137776
Ramistad 2	5909990017447	44.0	4,61	ryczałt	3,2	2,5	70	0,050357143	0,164642857	2,7905E-05
Ramistad 5	5909990017454	44.0	8,94	ryczałt	5,97	2,5	140	0,053035714	0,159642857	0,000728035
Ramve 10 mg	5909990047987	44.0	20,35	ryczałt	11,95	2,5	280	0,075	0,181696429	0,006232941
Ramve 2	5909990047949	44.0	5,17	ryczałt	3,2	2,5	70	0,070357143	0,184642857	0,000162251
Ramve 5 mg	5909990047963	44.0	10,71	ryczałt	6,14	2,5	140	0,081607143	0,19125	0,001778181
Tritace 10	5909990916016	44.0	21,37	ryczałt	12,24	2,5	280	0,081517857	0,190803571	0,127228824
Tritace 2	5909990478217	44.0	12,55	ryczałt	10,48	2,5	70	0,073928571	0,448214286	0,002167603
Tritace 5	5909990478316	44.0	14,73	ryczałt	10,16	2,5	140	0,081607143	0,263035714	0,024122811
Vivace 10 mg	5909990610525	44.0	20,04	ryczałt	11,95	2,5	280	0,072232143	0,178928571	0,006627312
Vivace 10 mg	5909990610532	44.0	21,49	ryczałt	12,8	2,5	300	0,072416667	0,179083333	0,057053148
Vivace 10 mg	5909997203416	44.0	18,42	ryczałt	12,8	2,5	300	0,046833333	0,1535	1,88512E-07
Vivace 10 mg	5909997211992	44.0	18,19	ryczałt	12,8	2,5	300	0,044916667	0,151583333	0
Vivace 2	5909990610433	44.0	5,38	ryczałt	3,31	2,5	70	0,073928571	0,192142857	0,000106595
Vivace 2	5909990610440	44.0	5,79	ryczałt	3,34	2,5	75	0,081666667	0,193	0,000972541
Vivace 5 mg	5909990610488	44.0	10,54	ryczałt	5,97	2,5	140	0,081607143	0,188214286	0,001622054
Vivace 5 mg	5909990610495	44.0	11,14	ryczałt	6,4	2,5	150	0,079	0,185666667	0,01288029
Vivace 5 mg	5909997203300	44.0	9,92	ryczałt	6,4	2,5	150	0,058666667	0,165333333	1,59454E-08
Vivace 5 mg	5909997212296	44.0	9,89	ryczałt	6,4	2,5	150	0,058166667	0,164833333	0
Atacand	5909990430017	45.0	20,95	30%	16,2	8	112	0,339285714	1,496428571	2,09762E-05
Atacand	5909990430024	45.0	30,69	30%	21,19	8	224	0,339285714	1,096071429	0,000519517
Atacand	5909990430116	45.0	23,2	30%	13,7	8	224	0,339285714	0,828571429	0,000168614
Atacand	5909990430123	45.0	41,88	30%	22,88	8	448	0,339285714	0,747857143	0,006156335

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Candepres	5909990739592	45.0	16,39	30%	6,89	8	224	0,339285714	0,585357143	0,000274576
Candepres	5909990739653	45.0	31,23	30%	12,23	8	448	0,339285714	0,557678571	0,001383838
Carzap	5909990937080	45.0	15,13	30%	5,63	8	224	0,339285714	0,540357143	0,000240627
Carzap	5909990937103	45.0	28,39	30%	9,39	8	448	0,339285714	0,506964286	2,85893E-05
Carzap	5909990937172	45.0	28,68	30%	9,68	8	448	0,339285714	0,512142857	0,002105208
Carzap	5909990937196	45.0	54,15	30%	16,25	8	896	0,338392857	0,483482143	0,000163222
Carzap	5909990937264	45.0	54,74	30%	16,74	8	896	0,339285714	0,48875	0,000622883
Kandesar	5909990962839	45.0	13,85	30%	4,35	8	224	0,339285714	0,494642857	4,4025E-06
Kandesar	5909990962945	45.0	26,12	30%	7,84	8	448	0,326428571	0,466428571	4,53783E-05
Kangen	5909991020309	45.0	12,71	30%	3,81	8	224	0,317857143	0,453928571	3,60546E-07
Kangen	5909991020507	45.0	23,85	30%	7,16	8	448	0,298035714	0,425892857	3,00803E-06
Karbis	5909990772162	45.0	16,35	30%	6,85	8	224	0,339285714	0,583928571	0,000690151
Karbis	5909990772179	45.0	31,11	30%	12,11	8	448	0,339285714	0,555535714	0,000493914
Karbis	5909990772193	45.0	31,11	30%	12,11	8	448	0,339285714	0,555535714	0,008316623
Karbis	5909990772209	45.0	54,15	30%	16,25	8	896	0,338392857	0,483482143	0,006473745
Karbis	5909990772230	45.0	54,15	30%	16,25	8	896	0,338392857	0,483482143	0,001316902
Ranacand	5909990801350	45.0	30,54	30%	11,54	8	448	0,339285714	0,545357143	0,001986515
Ranacand	5909990801367	45.0	17,13	30%	7,63	8	224	0,339285714	0,611785714	0,000315421
Teveten	5909990868414	45.0	35,45	30%	30,7	600	8400	0,339285714	2,532142857	5,38263E-05
Ifirmasta	5909990706280	45.0	14,18	30%	4,68	150	4200	0,339285714	0,506428571	0
Ifirmasta	5909990706297	45.0	26,8	30%	8,04	150	8400	0,335	0,478571429	0
Irprestan	5909990747054	45.0	14,02	30%	9,27	150	2100	0,339285714	1,001428571	8,81878E-06
Irprestan	5909990747085	45.0	17,98	30%	8,48	150	4200	0,339285714	0,642142857	0,000542044
Irprestan	5909990747122	45.0	34,39	30%	15,39	150	8400	0,339285714	0,614107143	0,000548611
Apo-Lozart	5909990702886	45.0	15,55	30%	6,05	50	1400	0,339285714	0,555357143	0,000761139
Cozaar	5909990674411	45.0	17,37	30%	7,87	50	1400	0,339285714	0,620357143	0,002716164
Cozaar	5909991073428	45.0	32,93	30%	13,93	50	2800	0,339285714	0,588035714	0,000744549
Lakea	5909991108212	45.0	18,54	30%	8,36	50	1500	0,339333333	0,618	0,001324198
Loreblok	5909990770601	45.0	11,58	30%	3,47	50	1400	0,289642857	0,413571429	0,000290715
Lorista	5909990638659	45.0	27,25	30%	8,25	50	2800	0,339285714	0,486607143	0,002552643
Lorista	5909990649112	45.0	29,84	30%	10,84	50	2800	0,339285714	0,532857143	0,005756968
Lorista	5909990649129	45.0	34,54	30%	10,36	50	4200	0,287857143	0,411190476	0,010184192
Lorista	5909990818914	45.0	14,43	30%	4,93	50	1400	0,339285714	0,515357143	0,009061737
Losacor	5909991055110	45.0	16,55	30%	6,37	50	1500	0,339333333	0,551666667	0,004522037
Losagen	5909990639885	45.0	11,14	30%	3,34	50	1400	0,278571429	0,397857143	0,000271202
Losargamma	5909990947164	45.0	11,58	30%	3,47	50	1400	0,289642857	0,413571429	8,76189E-06

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Losartan Arrow	5909990769452	45.0	12,38	30%	3,71	50	1400	0,309642857	0,442142857	0,000258256
Losartan Bluefish	5909990760770	45.0	10,9	30%	3,27	50	1400	0,2725	0,389285714	0,000291452
Losartan KRKA	5909990956647	45.0	14,43	30%	4,93	50	1400	0,339285714	0,515357143	0
Losartan KRKA	5909990956654	45.0	15,36	30%	5,18	50	1500	0,339333333	0,512	0
Losartanum 123ratio	5909990862238	45.0	15,14	30%	4,96	50	1500	0,339333333	0,504666667	6,46897E-07
Losartic	5909990621439	45.0	18,38	30%	8,88	50	1400	0,339285714	0,656428571	0,00136593
Lozap 50	5909990573905	45.0	19,56	30%	9,38	50	1500	0,339333333	0,652	0,008080106
Presartan	5909990724345	45.0	13,52	30%	4,06	50	1500	0,315333333	0,450666667	0,000673087
Presartan	5909990724352	45.0	29	30%	8,7	50	3000	0,338333333	0,483333333	0,000202064
Rasoltan 50	5909990085644	45.0	11,14	30%	3,34	50	1400	0,278571429	0,397857143	0,000811595
Sarve 50 mg	5909990045594	45.0	16,11	30%	6,61	50	1400	0,339285714	0,575357143	0,000117877
Sortabax	5909990766673	45.0	12,03	30%	3,61	50	1400	0,300714286	0,429642857	0,000332115
Sortabax	5909990766680	45.0	22,49	30%	6,75	50	2800	0,281071429	0,401607143	0,000155003
Stadazar	5909990079575	45.0	11,58	30%	3,47	50	1400	0,289642857	0,413571429	3,09988E-05
Xartan	5909990481118	45.0	25,97	30%	15,79	50	1500	0,339333333	0,865666667	0,00719978
Actelsar	5909990891832	45.0	14,38	30%	4,88	40	1120	0,339285714	0,513571429	4,1408E-05
Actelsar	5909990891863	45.0	27,2	30%	8,2	40	2240	0,339285714	0,485714286	0,004308
Micardis	5901878600147	45.0	14,38	30%	4,88	40	1120	0,339285714	0,513571429	0
Micardis	5909990440726	45.0	38,77	30%	29,27	40	1120	0,339285714	1,384642857	0,000486727
Micardis	5909990440818	45.0	26,88	30%	17,38	40	1120	0,339285714	0,96	0,000281395
Micardis	5909990440825	45.0	54,45	30%	35,45	40	2240	0,339285714	0,972321429	0,008444769
Polsart	5909990936670	45.0	17,53	30%	8,03	40	1120	0,339285714	0,626071429	0,000834259
Polsart	5909990936700	45.0	33,49	30%	14,49	40	2240	0,339285714	0,598035714	0,007418633
Pritor	5909990463428	45.0	47,87	30%	38,37	40	1120	0,339285714	1,709642857	0,0001462
Pritor	5909990463510	45.0	37,98	30%	28,48	40	1120	0,339285714	1,356428571	8,69004E-05
Pritor	5909990463527	45.0	52,2	30%	33,2	40	2240	0,339285714	0,932142857	0,003616983
Telmisartan Apotex	5909990992058	45.0	14,41	30%	4,91	40	1120	0,339285714	0,514642857	2,34598E-05
Telmisartan Apotex	5909990992065	45.0	27,3	30%	8,3	40	2240	0,339285714	0,4875	0,000113412
Telmisartan EGIS	5909991036768	45.0	14,39	30%	4,89	40	1120	0,339285714	0,513928571	0,000224188

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Telmisartan EGIS	5909991036867	45.0	27,21	30%	8,21	40	2240	0,339285714	0,485892857	0,003251281
Telmisartan Mylan	5909991018429	45.0	14,53	30%	5,03	40	1120	0,339285714	0,518928571	1,13842E-05
Telmisartan Mylan	5909991018436	45.0	27,49	30%	8,49	40	2240	0,339285714	0,490892857	3,27399E-05
Telmisartan Sandoz	5909990840472	45.0	17,53	30%	8,03	40	1120	0,339285714	0,626071429	0,000146906
Telmisartan Sandoz	5909990840557	45.0	33,49	30%	14,49	40	2240	0,339285714	0,598035714	0,000919827
Telmix	5909990974863	45.0	16,68	30%	7,18	40	1120	0,339285714	0,595714286	0,000578579
Telmix	5909990974979	45.0	31,79	30%	12,79	40	2240	0,339285714	0,567678571	0,00451441
Telmizek	5909990902002	45.0	17,93	30%	8,43	40	1120	0,339285714	0,640357143	0,001187977
Telmizek	5909990902095	45.0	34,06	30%	15,06	40	2240	0,339285714	0,608214286	0,011287499
Tezeo	5909990818082	45.0	17,47	30%	7,97	40	1120	0,339285714	0,623928571	0,000397153
Tezeo	5909990818150	45.0	33,35	30%	14,35	40	2240	0,339285714	0,595535714	0,004755896
Tezeo	5909991086626	45.0	27,16	30%	8,16	40	2240	0,339285714	0,485	0
Tezeo	5909991086633	45.0	51,7	30%	15,51	40	4480	0,323125	0,461607143	0
Tolura	5909997077628	45.0	33,49	30%	14,49	40	2240	0,339285714	0,598035714	0,000838372
Tolura	5909997077635	45.0	39,51	30%	11,85	40	3360	0,329285714	0,470357143	0
Tolura	5909997077697	45.0	64,36	30%	26,36	40	4480	0,339285714	0,574642857	0,008253208
Tolura	5909997077703	45.0	75,32	30%	22,6	40	6720	0,313809524	0,448333333	3,37348E-07
Tolura 40 mg tabletki	5909997077604	45.0	18,82	30%	9,32	40	1120	0,339285714	0,672142857	0,000997162
Tolura 80 mg tabletki	5909997077673	45.0	33,49	30%	14,49	40	2240	0,339285714	0,598035714	0,010464977
Zanacodar	5909990941841	45.0	17,24	30%	7,74	40	1120	0,339285714	0,615714286	0,000319509
Zanacodar	5909990941926	45.0	29,09	30%	10,09	40	2240	0,339285714	0,519464286	0,00297851
Apo-Valsart	5909990870561	45.0	14,74	30%	5,24	80	2240	0,339285714	0,526428571	0,00014595
Apo-Valsart	5909990870905	45.0	27,91	30%	8,91	80	4480	0,339285714	0,498392857	0,000578676
Avasart	5909990773695	45.0	14,7	30%	5,2	80	2240	0,339285714	0,525	0,000792273
Avasart	5909990773763	45.0	27,82	30%	8,82	80	4480	0,339285714	0,496785714	0,003541264
Axudan	5909990830961	45.0	15,55	30%	6,05	80	2240	0,339285714	0,555357143	0,000995956
Axudan	5909990831067	45.0	30,09	30%	11,09	80	4480	0,339285714	0,537321429	0,006198996
Axudan	5909990831159	45.0	49,61	30%	14,88	80	8960	0,310089286	0,442946429	0,001102544
Bespres	5909990751594	45.0	14,98	30%	5,48	80	2240	0,339285714	0,535	0,002090142
Bespres	5909990751877	45.0	28,39	30%	9,39	80	4480	0,339285714	0,506964286	0,008199487

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Diovan	5909990929115	45.0	27,88	30%	18,38	80	2240	0,339285714	0,995714286	0,000109054
Diovan	5909990929214	45.0	38,03	30%	19,03	80	4480	0,339285714	0,679107143	0,002252337
Diovan	5909990929238	45.0	19,8	30%	10,3	80	2240	0,339285714	0,707142857	0,000180144
Nortivan	5909990726776	45.0	14,98	30%	5,48	80	2240	0,339285714	0,535	0,000574383
Nortivan	5909990726844	45.0	28,39	30%	9,39	80	4480	0,339285714	0,506964286	0,002457938
Tensart	5909990681877	45.0	17,82	30%	8,32	80	2240	0,339285714	0,636428571	0,000984037
Tensart	5909990682065	45.0	26,52	30%	7,96	80	4480	0,331428571	0,473571429	0,010574371
Valsacor 160	5909990074969	45.0	28,39	30%	9,39	80	4480	0,339285714	0,506964286	0,032887011
Valsacor 160	5909990818983	45.0	56,72	30%	17,02	80	9600	0,330833333	0,472666667	0,007653554
Valsacor 320	5909990779147	45.0	54,15	30%	16,25	80	8960	0,338392857	0,483482143	0,008537746
Valsacor 80	5909990074945	45.0	15,31	30%	5,81	80	2240	0,339285714	0,546785714	0,002082421
Valsacor 80	5909990818853	45.0	30,55	30%	10,19	80	4800	0,339333333	0,509166667	0,000646997
Valsargen	5909990856954	45.0	12,71	30%	3,81	80	2240	0,317857143	0,453928571	2,04261E-05
Valsargen	5909990857081	45.0	23,85	30%	7,16	80	4480	0,298035714	0,425892857	0,000125707
Valsartan 123ratio	5909990810635	45.0	12,66	30%	3,8	80	2240	0,316428571	0,452142857	3,80571E-05
Valsartan 123ratio	5909990810697	45.0	23,74	30%	7,12	80	4480	0,296785714	0,423928571	0,000372926
Valsartan Aurobindo	5909990986057	45.0	23,52	30%	7,06	80	4480	0,293928571	0,42	0
Valsartan Orion	5909990982301	45.0	12,71	30%	3,81	80	2240	0,317857143	0,453928571	1,6113E-05
Valsartan Orion	5909990982394	45.0	23,85	30%	7,16	80	4480	0,298035714	0,425892857	9,86513E-05
Valsartan Ranbaxy	5909990959952	45.0	14,41	30%	4,91	80	2240	0,339285714	0,514642857	1,17828E-06
Valsartan Ranbaxy	5909990959976	45.0	23,85	30%	7,16	80	4480	0,298035714	0,425892857	0,000418736
Valsotens	5909990693276	45.0	23,52	30%	7,06	80	4480	0,293928571	0,42	0,004193992
Valtap	5909990804542	45.0	14,98	30%	5,48	80	2240	0,339285714	0,535	0,000967886
Valtap	5909990804580	45.0	28,39	30%	9,39	80	4480	0,339285714	0,506964286	0,004924003
Valtap	5909991088101	45.0	22,94	30%	6,88	80	4480	0,286785714	0,409642857	0
Valtap	5909991088118	45.0	44,85	30%	13,46	80	8960	0,280267857	0,400446429	0
Valzek	5909990681761	45.0	14,36	30%	4,86	80	2240	0,339285714	0,512857143	0,00407463
Valzek	5909990681785	45.0	27,14	30%	8,14	80	4480	0,339285714	0,484642857	0,01717886
Vanatex	5909990827459	45.0	14,98	30%	5,48	80	2240	0,339285714	0,535	0,002767477
Vanatex	5909990827480	45.0	28,39	30%	9,39	80	4480	0,339285714	0,506964286	0,014830663

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Zelvartan	5909990688531	45.0	20,65	30%	11,15	80	2240	0,339285714	0,7375	1,77881E-05
Zelvartan	5909990688722	45.0	31,79	30%	12,79	80	4480	0,339285714	0,567678571	0,000214591
Cloпамid VP	5909990141012	36.0	7,9	30%	2,37	10	400	0,13825	0,1975	0,000635763
Furosemidum Polfarmex	5909990223794	37.0	3,61	ryczałt	3,2	40	1200	0,013666667	0,120333333	0,000861809
Furosemidum Polpharma	5909990135028	37.0	3,61	ryczałt	3,2	40	1200	0,013666667	0,120333333	0,002550262
Diuresin SR	5909990975815	36.0	8,96	30%	3,56	2,5	45	0,3	0,497777778	0,01634705
Indapamide KRKA	5909990957125	36.0	8,5	30%	3,1	2,5	45	0,3	0,472222222	4,9344E-08
Indapamide SR	5909990644933	36.0	7,39	30%	2,22	2,5	45	0,287222222	0,410555556	0,000198683
Indapamidum 123ratio	5909990586806	36.0	7,72	30%	2,32	2,5	45	0,3	0,428888889	0,001061742
Indapen	5909990863013	36.0	9,15	30%	3,14	2,5	50	0,3005	0,4575	0,003106398
Indapen SR	5909990665907	36.0	8,52	30%	3,12	2,5	45	0,3	0,473333333	0,006817816
Indapres	5909990223121	36.0	10,07	30%	3,02	2,5	75	0,235	0,335666667	0,001274155
Indipam SR	5909990702534	36.0	7,82	30%	2,42	2,5	45	0,3	0,434444444	0,000758197
Indix SR	5909991025014	36.0	8,41	30%	3,01	2,5	45	0,3	0,467222222	0,002733611
Ipres long 1	5909990012688	36.0	8,96	30%	3,56	2,5	45	0,3	0,497777778	0,003807012
Ivipamid	5909990834730	36.0	7,47	30%	2,24	2,5	45	0,290555556	0,415	2,93387E-05
Opamid	5909990770182	36.0	8,92	30%	3,52	2,5	45	0,3	0,495555556	0,000343626
Rawel SR	5909990424801	36.0	7,72	30%	2,32	2,5	45	0,3	0,428888889	0,001926619
Rawel SR	5909990424849	36.0	14,38	30%	4,31	2,5	90	0,279722222	0,399444444	0,001163567
Symapamid SR	5909990734993	36.0	7,45	30%	2,24	2,5	45	0,289444444	0,413888889	0,0021137
Tertensif SR	5909990738212	36.0	13,49	30%	8,09	2,5	45	0,3	0,749444444	0,020800928
Sectral 200	5909990109920	40.0	11,14	ryczałt	9,07	400	6000	0,138	0,742666667	0,000621293
Sectral 400	5909990110018	40.0	20,1	ryczałt	12,77	400	12000	0,244333333	0,67	0,000270898
Atenolol Sanofi 25	5909990370610	40.0	7,19	ryczałt	3,37	75	1500	0,191	0,3595	0,001587728
Atenolol Sanofi 50	5909990011414	40.0	7,19	ryczałt	3,37	75	1500	0,191	0,3595	0,001089907
Bisoratio 10	5909991015114	40.0	11,15	ryczałt	3,82	10	300	0,244333333	0,371666667	0,002074356
Bisoratio 5	5909991015015	40.0	6,77	ryczałt	4,7	10	150	0,138	0,451333333	0,001931681
Coronal 10	5909990633852	40.0	10,55	ryczałt	3,22	10	300	0,244333333	0,351666667	0,001424196
Coronal 5	5909990633791	40.0	6,74	ryczałt	4,67	10	150	0,138	0,449333333	0,001370403

*Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST).
Analiza ekonomiczna.*

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	DDD [mg]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD perspektywa wspólna [zł]	Udział w refundacji DDD*
Sobycor	5909991097400	40.0	6,74	ryczałt	4,67	10	150	0,138	0,449333333	9,61141E-06
Sobycor	5909991097448	40.0	13,24	ryczałt	5,91	10	300	0,244333333	0,441333333	1,26176E-05
Sobycor	5909991097523	40.0	13,24	ryczałt	5,91	10	300	0,244333333	0,441333333	5,57105E-06
Sobycor	5909991097554	40.0	25,47	ryczałt	10,81	10	600	0,244333333	0,4245	7,15967E-06
Metocard	5909990034420	40.0	5,15	ryczałt	4,84	150	1500	0,031	0,515	0,001795939
Metocard	5909990034529	40.0	8,7	ryczałt	4,88	150	3000	0,191	0,435	0,000708775
Selmet	5909991073541	40.0	3,51	ryczałt	3,2	150	1500	0,031	0,351	0
Selmet	5909991073640	40.0	7,02	ryczałt	3,2	150	3000	0,191	0,351	0
Daneb	5909990750290	40.0	12,39	ryczałt	5,76	5	140	0,236785714	0,4425	0
Ebivol	5909990662401	40.0	12,96	ryczałt	6,33	5	140	0,236785714	0,462857143	0,000784456
Ebivol	5909990662425	40.0	14,99	ryczałt	7,66	5	150	0,244333333	0,499666667	0,002758273
Ebivol	5909997222974	40.0	15	ryczałt	7,67	5	150	0,244333333	0,5	0,000204574
Ebivol	5909997226989	40.0	13,25	ryczałt	5,92	5	150	0,244333333	0,441666667	7,84718E-06
Emzok	5909990743872	40.0	18,3	ryczałt	10,97	5	150	0,244333333	0,61	1,31355E-08
Nebicard	5909990685189	40.0	17,52	ryczałt	10,89	5	140	0,236785714	0,625714286	0,003854065
Nebilenin	5909990689774	40.0	17,35	ryczałt	10,72	5	140	0,236785714	0,619642857	0,007345947
Nebilet	5909990670185	40.0	17,58	ryczałt	10,95	5	140	0,236785714	0,627857143	0,01154426
Nebinad	5909990648719	40.0	17,17	ryczałt	10,54	5	140	0,236785714	0,613214286	0,000768042
Nebispes	5909990673865	40.0	17,47	ryczałt	10,84	5	140	0,236785714	0,623928571	0,002761944
NebivoLEK	5909990653300	40.0	12,87	ryczałt	6,24	5	140	0,236785714	0,459642857	0,001703477
Nedal	5909990642809	40.0	18,72	ryczałt	12,09	5	140	0,236785714	0,668571429	0,01140002
Propranolol WZF	5909990112111	39.0	3,94	ryczałt	3,94	160	500	0	1,2608	1,73826E-06
Propranolol WZF	5909990112210	39.0	7,44	ryczałt	3,2	160	2000	0,3392	0,5952	0,000390292
Biosotal 40	5909990365715	39.0	10,38	30%	4,13	160	2400	0,416666667	0,692	0,001160455
Biosotal 80	5909990365616	39.0	10,04	30%	3,79	160	2400	0,416666667	0,669333333	0,001912508
SotaHEXAL 160	5909990309115	39.0	15,53	30%	7,2	160	3200	0,4165	0,7765	0,00019072
SotaHEXAL 40	5909991014711	39.0	3,4	30%	1,31	160	800	0,418	0,68	4,0055E-05
SotaHEXAL 80	5909990309016	39.0	8,51	30%	4,35	160	1600	0,416	0,851	0,000466319
Średni ważony koszt DDD udziałem w refundacji w okresie od czerwca 2013 do maja 2014								0,183788903	0,377381427	-

* udział w refundacji wśród preparatów obniżających ciśnienie krwi zawierających 1 substancję czynną dla okresu od czerwca 2013 do maja 2014 (dane z rocznego okresu)

7.4 Wyniki ankiety dotyczącej zużycia zasobów w populacji GIST

Ankieta przeprowadzona w ośrodku znajdującym się [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]¹²

Dane niezbędne do analizy ekonomicznej

1. Zgodnie z zaproponowanym zapisem programu lekowego dla regorafenibu pacjent będzie odbywał 1 poradę na cykl leczenia regorafenibem (tj. raz na 4 tygodnie). Czy przewiduje Pan, że realna częstość porad będzie większa? Jeśli tak to proszę podać jaka.

[REDAKTOWANO]

2. Jaka jest częstość porad ambulatoryjnych udzielanych pacjentom kwalifikującym się do programu lekowego dla regorafenibu, ale obecnie leczonych standardową terapią?

[REDAKTOWANO]

3. W modelu brytyjskim założono, że częstość tomografii komputerowej wykonywanej u pacjentów kwalifikujących się do leczenia regorafenibem wynosi 1 raz na 3 miesiące. Czy zgadza się Pan z tym założeniem? Jeśli nie, to z jaką częstością wykonuje się to badanie u tych chorych w Polsce?

[REDAKTOWANO]

4. W modelu brytyjskim założono, że pełne badanie krwi jest wykonywane u tych pacjentów raz na miesiąc. Czy zgadza się Pan z tym założeniem? Jeśli nie, to z jaką częstością wykonuje się to badanie u tych chorych?

[REDAKTOWANO]

5. Czy są zużywane inne zasoby generujące znaczące koszty w standardowej terapii poza poradami ambulatoryjnymi, tomografią komputerową i pełnym badaniem krwi w tej grupie chorych? Jeśli tak to proszę o określenie tego zasobu oraz zużycia.

[REDAKTOWANO]

4. W modelu brytyjskim założono, że częstość porad ambulatoryjnych i tomografii komputerowej nie różni się między pacjentami w okresie „braku progresji” oraz

„progresji” (z wyłączeniem fazy terminalnej)? Czy zgadza się Pan z tym założeniem? Jeśli nie, to proszę o określenie różnicy w zużyciu zasobów (częstości) pomiędzy stanem „brak progresji” a stanem „progresja”.



5. Jaki jest sposób leczenia działań niepożądanych 3 stopnia w tej grupie chorych? Proszę o określenie zużycia zasobów w poniższej tabeli.

Działanie niepożądane	Odsetek hospitalizowanych o ile jest to konieczne	Stosowane leki z określeniem dawkowania	Inne zasoby o ile występują
Nadciśnienie			
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa			
Biegunka			

7.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 39

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).³

Wymaganie	Rozdział / 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.	Dane z obwieszczenia MZ z 22.08.2014
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 5.3, aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2.7
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Uwzględniono
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2, rozdział 2.7.7
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.8
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.4
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.5
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1, 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.	9
Tab. 2 Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla rozkładów wykorzystanych w ekstrapolacji danych dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby.....	16
Tab. 3 Kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla rozkładów wykorzystanych w ekstrapolacji danych dla przeżycia całkowitego.....	16
Tab. 4 Oszacowanie częstości działań niepożądanych w cyklu modelu na podstawie danych z badania GRID.....	18
Tab. 5 Dawka regorafenibu na podstawie badania GRID i ChPL.	19
Tab. 6 Koszt opakowania regorafenibu zawierającego 84 tabletek o gramaturze 40 mg na podstawie deklaracji zleceniodawcy.....	19
Tab. 7 Pozostałe koszty leczenia uwzględnione w modelu.....	20
Tab. 8 Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu.	21
Tab. 9 Koszt za diagnostykę w programie lekowym.	21
Tab. 10 Częstość porad ambulatoryjnych odbywanych przez pacjentów na podstawie opinii eksperta klinicznego.....	21
Tab. 11 Koszt porady ambulatoryjnej poza programem lekowym.....	22
Tab. 12 Koszt tomografii komputerowej wykonywanej poza programem lekowym.....	22
Tab. 13 Wycena punktu w poradni onkologicznej.	22
Tab. 14 Wycena punktu dla tomografii komputerowej.....	22
Tab. 15 Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św.Wawrzyńca za rok 2012.	23
Tab. 16 Wycena świadczeń w opiece paliatywnej.....	23
Tab. 17 Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków.	23
Tab. 18 Koszt leczenia nadciśnienia.....	26
Tab. 19 Koszt hospitalizacji spowodowanej nadciśnieniem 3. stopnia.....	26
Tab. 20 Koszt leczenia biegunki.....	27
Tab. 21 Koszt hospitalizacji spowodowanej biegunką 3. stopnia.....	27
Tab. 22 Koszt refundacji opakowania loperamidu.....	27
Tab. 23 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie badania GRID wyznaczone metodą prób sparowanych.	28

Tab. 24 Opis zaplanowanych wariantów analizy wrażliwości.	28
Tab. 25 Porównanie badań klinicznych w grupie pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia imatynibem i sunitynibem, u których zastosowano standardową terapią.....	32
Tab. 26 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: wariant bez RSS.....	33
Tab. 27 Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego: wariant z RSS.....	33
Tab. 28 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.....	34
Tab. 29 Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.....	34
Tab. 30 Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.....	35
Tab. 31 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 11.07.2014.	41
Tab. 32 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 14.07.2014.	42
Tab. 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 14.07.2014.	43
Tab. 34 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	44
Tab. 35 Strategia wyszukiwania wartości użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.07.2014.	45
Tab. 36 Strategia wyszukiwania wartości użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 15.07.2014.	46
Tab. 37 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego wartości użyteczności.	47
Tab. 38 Koszt stosowania leków obniżających ciśnienie krwi (leki niezłożone).	49
Tab. 39 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	63

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.	12
Ryc. 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby na podstawie danych z badania GRID.	13
Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z badania GRID.....	13
Ryc. 4 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania GRID z korektą krzywej dla grupy placebo: korekta metodą IPE.	14
Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego z badania GRID z korektą krzywej dla grupy placebo: korekta metodą RPSFT.....	15
Ryc. 6 Wynik ekstrapolacji danych za pomocą funkcji o rozkładzie logarytmicznie normalnym dla prawdopodobieństwa braku progresji choroby na podstawie danych z badania GRID.....	17
Ryc. 7 Wynik ekstrapolacji danych za pomocą funkcji o rozkładzie wykładniczym dla przeżycia całkowitego na podstawie danych z badania GRID.	17
Ryc. 8 Przeżycie całkowite pacjentów na leczeniu sunitynibem w badaniu Seddon 2008.	30
Ryc. 9 Wyniki dopasowania krzywej w celu ekstrapolacji danych z badania Seddon 2008.	31
Ryc. 10 Porównanie ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego wyznaczonych na podstawie danych z badania GRID (grupa stosująca standardową terapię) i Seddon 2008.....	31
Ryc. 11 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	44
Ryc. 12 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji zawierających wartości użyteczności (diagram PRISMA).....	47

PIŚMIENNICTWO

¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696

² [REDAKTOWANE]. Regorafenib (Stivarga®) w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2014.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). 2007

⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Stivarga® (regorafenib).

⁶ Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.

⁷ Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med*. 2002 Sep 15;21(17):2449-63.

⁸ Robins J, Tsiatis A. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods* 1991, 20 (8), 2609-31.

⁹ White I, Walker S, Babiker A. strbee: Randomization-based efficacy estimator. *The Stata Journal* 2002, 2 (2), 140-50.

¹⁰ Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Jan 11;11:4.

¹¹ Latimer, N. (2013). NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. SCHARR. Sheffield: Decision Support Unit.
<http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf> [dostęp: 2014.07.09].

¹² Odpowiedzi eksperta klinicznego [REDAKTOWANE] na pytania z ankiety dotyczącej kosztów leczenia pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego dla regorafenibu. Odpowiedzi przesłane drogą elektroniczną w dniu 17.07.2014 poprzez przedstawiciela zleceniodawcy – Karola Tarasińskiego.

¹³ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r.

- ¹⁵ Załącznik 5a do Zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- ¹⁶ Załącznik 1b do Zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- ¹⁷ Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2012. http://www.hospicjum.gdynia.pl/file/Roczne_sprawozdanie_merytoryczne_z_dzialalnosci_OPP_za_2012.pdf?PHPSESSID=82f5a3956dbe9b6c244b842b6eddb883 [dostęp: 2014.07.10].
- ¹⁸ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r.
- ¹⁹ Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2014 roku. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2014.07.10].
- ²⁰ Załącznik 6 do Zarządzenia nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r.
- ²¹ Supplement to: Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, et al, on behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2012; published online Nov 22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1).
- ²² National Comprehensive Cancer Network http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf [dostęp: 12.06.2014].
- ²³ Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF.
- ²⁴ Załącznik 1 do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014.
- ²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)
- ²⁶ Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer* 2014.
- ²⁷ Seddon, B., Reichardt, P., Kang, Y., Ruka, W., Nieto, A., Breazna, A., et al. (2008). Detailed analysis of survival and safety with sunitinib in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced imatinib-resistant/intolerant GIST. CTOS 14th Annual Meeting. London, United Kingdom.
- ²⁸ Polska Unia Onkologii. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_11_Miesaki%20tkanek%20miekkich.pdf [dostęp: 2014.06.11].
- ²⁹ Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bui-Nguyen B, McArthur GA, Yazji S, Hsu Y, Galetic I, Rutkowski P. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1680-7.
- ³⁰ Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, Nam BH, Ramaiya N, Jagannathan J, Demetri GD. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1175-82.

- ³¹ Yeh CN, Chen YY, Tseng JH, Chen JS, Chen TW, Tsai CY, Cheng CT, Jan YY, Chen MF. Imatinib Mesylate for Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT: A Decade Experience from Taiwan. *Transl Oncol.* 2011 Dec;4(6):328-35.
- ³² Rutkowski P, Andrzejuk J, Bylina E, Osuch C, Switaj T, Jerzak vel Dobosz A, Grzesiakowska U, Jurkowska M, Woźniak A, Limon J, Dębiec-Rychter M, Siedlecki JA. What are the current outcomes of advanced gastrointestinal stromal tumors: who are the long-term survivors treated initially with imatinib? *Med Oncol.* 2013 Dec;30(4):765.
- ³³ Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Regorafenib (Stivarga) for Gastrointestinal Stromal Tumours. Maj, 2014. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-stivarga-gist-fn-egr.pdf> [2014.07.14].
- ³⁴ IQWiG. Regorafenib: benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment). Health Technology Assessment Database 2013.
- ³⁵ Bond M, Hoyle M, Moxham T, Napier M, Anderson R. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: a critique of the submission from Pfizer. *Health Technol Assess* 2009; 13 Suppl 2:69-74.
- ³⁶ Hislop J, Quayyum Z, Elders A, Fraser C, Jenkinson D, Mowatt G et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of imatinib dose escalation for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours that have progressed on treatment at a dose of 400 mg/day: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011; 15:1-178.
- ³⁷ Huse DM, von MM, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W et al. Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours. *Clin Drug Investig* 2007; 27(2):85-93.
- ³⁸ Majer IM, Gelderblom H, van den Hout WB, Gray E, Verheggen BG. Cost-effectiveness of 3-year vs 1-year adjuvant therapy with imatinib in patients with high risk of gastrointestinal stromal tumour recurrence in the Netherlands; a modelling study alongside the SSGXVIII/AIO trial. *J Med Econ* 2013; 16(9):1106-1119.
- ³⁹ Paz-Ares L, Garcia dM, X, Grande E, Gonzalez P, Brosa M, Diaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(12):831-839.
- ⁴⁰ Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer.* 2008 May;44(7):972-7.
- ⁴¹ Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(6):557-565.
- ⁴² Sanon M, Taylor DC, Parthan A, Coombs J, Paolantonio M, Sasane M. Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States. *J Med Econ* 2013; 16(1):150-159.
- ⁴³ Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9(25):1-142.
- ⁴⁴ Komunikaty DGL o wielkości refundacji w okresie styczeń-grudzień 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>, w okresie od stycznia do maja 2014 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272> i w okresie od stycznia do maja 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619> [dostęp: 2014.09.01].