

M2-7725  
Zamawiający:  
Marta Bratek  
Andrzej Dziukała

## **Zastosowanie sorafenibu (Nexavar®) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w Polsce – analiza ekonomiczna**

Autorzy raportu:  
Helene Vioix, PharmD, MSc  
Usman Munir, MSc  
10 lutego 2009 r.

20 Bloomsbury Square  
London WC1A 2NS  
United Kingdom  
Tel 44 (0)20 7299 4550  
Fax 44 (0)20 7299 4555  
[www.UnitedBiosource.com](http://www.UnitedBiosource.com)

Autorzy aktualizacji (wrzesień 2012):

Dorota Bolisęga	– aktualizacja danych wejściowych i tekstu analizy
Anna Tytuła	– przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności
Joanna Sękiewicz	– przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności
Jakub Rutkowski	– kontrola merytoryczna i językowa

**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
[www.hta.pl](http://www.hta.pl)

## SPIS TREŚCI

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa .....	1
INDEKS SKRÓTÓW .....	4
1. CEL I METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	5
1.1. Problem decyzyjny .....	5
1.2. Uzasadnienie doboru komparatorów .....	5
1.3. Populacja docelowa .....	6
1.4. Perspektywa .....	7
1.5. Rodzaj analizy ekonomicznej i miary skuteczności interwencji .....	7
1.6. Horyzont czasowy .....	7
2. SYNTEZA DANYCH DOTYCZĄCYCH WYNIKÓW .....	9
2.1. Badanie SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomised Protocol) .....	9
2.2. Podstawowe dane wejściowe .....	10
3. DANE DOTYCZĄCE KOSZTÓW .....	15
3.1. Koszt leków – leczenie aktywne .....	15
3.2. Zużycie zasobów .....	16
3.3. Dane dotyczące zużycia zasobów .....	17
3.4. Koszty .....	17
4. Dyskontowanie .....	20
5. PRÓG OPLACALNOŚCI .....	21
6. MODELOWANIE .....	22
6.1. Typ modelu .....	22
6.2. Struktura modelu .....	22
6.3. Populacja pacjentów .....	23
6.4. Założenia analizy .....	24
6.5. Analizy przeprowadzone w modelu .....	25
6.6. Uzyskane wyniki .....	26
7. WYNIKI .....	27
7.1. Wyniki dotyczące efektywności .....	27
7.2. Wyniki dotyczące kosztów .....	28
7.3. Wyniki analizy kosztów-efektywności .....	31
7.4. Analiza wrażliwości .....	32
7.5. Analiza scenariuszy dodatkowych .....	44
7.6. Dyskusja i wnioski .....	46
8. BIBLIOGRAFIA .....	49
9. ZAŁĄCZNIKI .....	52
9.1. Załącznik A: PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEJŚCIA .....	52
9.2. ZAŁĄCZNIK B: DOPASOWANIE ROZKŁADU DANYCH .....	58
9.3. ZAŁĄCZNIK C: KWESTIONARIUSZ DLA LEKARZY .....	59
9.4. ZAŁĄCZNIK D: ZUŻYCIE ZASOBÓW .....	72
9.5. ZAŁĄCZNIK E: KOSZTY JEDNOSTKOWE (2012) .....	74
9.6. ZAŁĄCZNIK F: CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI .....	76

9.7. ZAŁĄCZNIK G: PARAMETRY ANALIZY – WARTOŚCI W ANALIZIE PODSTAWEJ I PARAMETRY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	81
9.8. ZAŁĄCZNIK H: WYNIKI ANALIZY W PRZYPADKU BRAKU INSTRUMENTU PODZIAŁU RYZYKA .....	83
9.9. ZAŁĄCZNIK I: PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	88
9.10. ZAŁĄCZNIK J: PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI .....	93
10. SPIS TABEL.....	100
11. SPIS RYSUNKÓW .....	102



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>adverse event</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie podtrzymujące ( <i>best supportive care</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalnej efektywności kosztowej ( <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>ECOG PS</b>	Stan ogólny chorego ( <i>performance status</i> ) w skali Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Oceny Produktów Leczniczych ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem ( <i>health-related quality of life</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej ( <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>INB</b>	Inkrementalny wskaźnik korzyści netto ( <i>incremental net benefit</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem ( <i>intention to treat</i> )
<b>KM</b>	Krzywa Kaplana-Meiera
<b>KOL</b>	Kluczowy opiniotwórca ( <i>key opinion leader</i> )
<b>LSD</b>	Najmniejsza istotna różnica ( <i>least significant difference</i> )
<b>LY</b>	Rok życia ( <i>life year</i> )
<b>OCCP</b>	<i>Ontario Case Costing Initiative</i>
<b>ODB</b>	<i>Ontario Drug Benefit</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>overall survival</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>progressive disease</i> )
<b>PFLY</b>	Rok życia wolnego od progresji choroby ( <i>progression free life year</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne ( <i>randomised controlled trial</i> )
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka ( <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
<b>SHARP</b>	Akronim badania – <i>Sorafenib HCC Assessment Randomised Protocol</i>
<b>TTD</b>	Metoda „handlowania czasem” ( <i>time trade-off</i> )
<b>TTP</b>	Czas do wystąpienia progresji choroby ( <i>time to progression</i> )

# 1. CEL I METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ

## 1.1. Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy było opracowanie modelu ekonomicznego umożliwiającego ocenę opłacalności stosowania sorafenibu (lek Nexavar® firmy Bayer) w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (best supportive care - BSC) w Polsce. Przedmiotem analizy były:

- 1) koszty i efekty związane ze stosowaniem sorafenibu zamiast BSC jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu HCC,
- 2) efektywność kosztowa sorafenibu jako terapii pierwszego rzutu w porównaniu do BSC oceniana za pomocą różnych miar efektywności.

Model opracowano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi najlepszej praktyki mającymi zastosowanie w polskim systemie opieki zdrowotnej.

## 1.2. Uzasadnienie doboru komparatorów

W modelu porównano sorafenib z BSC. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych oceniano kilka metod leczenia pacjentów z HCC, w tym terapię antyestrogenową (Castells i wsp., 1995; CLIP Group, 1998), immunoterapię za pomocą interferonu (Lai i wsp., 1993; Llovet i wsp., 2000), terapię antyandrogenową (Grimaldi i wsp., 1998; GRETCH, 2004), radioterapię (Raoul i wsp., 1997), chemioterapię dotętniczą (Madden i wsp., 1993; Chung i wsp., 2000) i chemioterapię (Falkson i wsp., 1978; Melia i wsp., 1983; Choi i wsp., 1984; Falkson i wsp., 1984; Falkson i wsp., 1984b; Bezwoda i wsp., 1987; Lai i wsp., 1988; Falkson i wsp., 1990; Ishikawa i wsp., 2001; Yeo i wsp., 2004). W 8 kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych i jednej metaanalizie nie wykazano efektywności stosowania tamoksyfenu u pacjentów z HCC (Llovet i wsp., 2003).

W terapii pacjentów w tym wskazaniu oceniono wiele schematów chemioterapii systemowej z zastosowaniem leków z różnych klas, szczególnie doksorubicyny. W okresie ostatnich 20 lat zastosowanie doksorubicyny podawanej ogólnie było przedmiotem oceny w co najmniej 10 badaniach randomizowanych, ale tylko w jednym badaniu porównano ją z najlepszym



leczeniem wspomagającym (Falkson i wsp., 1978; Melia i wsp., 1983; Choi i wsp., 1984; Falkson i wsp., 1984; Falkson i wsp., 1984b; Bezwoda i wsp., 1987; Lai i wsp., 1988; Falkson i wsp., 1990; Ishikawa i wsp., 2001; Yeo i wsp., 2004). Odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił od 10% do 15%, jednakże nie wykazano wpływu leku na wydłużenie przeżycia lub wydłużenie czasu do progresji. W jednym badaniu klinicznym porównano leczenie ogólne według schematu PIAF (interferon alfa, doksorubicyna, cisplatyna, 5-FU) z doksorubicyną w terapii pacjentów z HCC (w większości po zakażeniach HBV) i zaobserwowano, że odsetek odpowiedzi obiektywnych dla doksorubicyny wynosi 10% (Yeo i wsp., 2004). Nie wykazano wpływu stosowania agresywnego skojarzonego leczenie na wydłużenie przeżycia pacjentów, lecz jednocześnie leczenie było związane z większym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. W okresie ostatnich 30 lat przeprowadzono ponad 75 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii HCC i nie wykazano ich skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżywalności (Llovet i wsp., 2006). W większości badań ich stosowanie wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych pogarszających jakość życia. Żadna z ocenianych metod leczenia nie została zarejestrowana przez FDA czy EMA. Z tego powodu leczenie pacjentów z HCC jest nadal obszarem niezaspokojonych potrzeb medycznych dla którego pilnie poszukiwane są nowe opcje terapeutyczne.

Z tego powodu w analizie uzasadnione jest porównanie sorafenibu w leczeniu HCC z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

### 1.3. Populacja docelowa

W analizie uwzględniono pacjentów, u których rozpoznano HCC. Populację pacjentów określono w oparciu o kryteria włączenia badania SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*), odpowiadające projektowi programu lekowego zaproponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono HCC w stadium zaawansowanym określonym jako brak możliwości zastosowania leczenia miejscowego lub po jego niepowodzeniu, którzy nie stosowali wcześniej przeciwnowotworowego leczenia farmakologicznego. U 51,3% pacjentów (49,5% w grupie kontrolnej oraz 53,2% w grupie badanej) stwierdzono przerzuty poza wątrobę w momencie

włączenia do badania. Szczegółowe zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do badania zaprezentowano w aneksie (rozdz. 9.6).

#### **1.4. Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na sposób finansowania opcji terapeutycznych jedynymi kosztami ponoszonymi przez pacjentów i różnicującymi obie perspektywy są koszty działań niepożądanych (ze względu na współpłacenie za leki stosowane w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych).

#### **1.5. Rodzaj analizy ekonomicznej i miary skuteczności interwencji**

Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności. Jako miary skuteczności interwencji w badaniu SHARP przyjęto czas do wystąpienia progresji choroby i przeżycie całkowite. Uzyskane efekty zdrowotne wyrażono w postaci zyskanych lat życia (LY – life years gained). W analizie oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyrażone jako koszt uzyskania jednego roku życia. Nie odnaleziono wartości użyteczności odpowiadających stanom modelu w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie analizy kosztów – użyteczności w oparciu o lata życia skorygowane o jakość (patrz. rozdz. 6.6)

Sposób pomiaru i oceny stanu zdrowia dla celów analizy ekonomicznej opisano szczegółowo w rozdziale 6.

#### **1.6. Horyzont czasowy**

Koszty i efekty leczenia zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego ujawniają się do końca życia pacjenta a zatem dożywotni horyzont czasowy umożliwia odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pomiędzy stosowanymi technologiami medycznymi w tym zakresie. W związku z tym, że mniej niż 1% pacjentów przeżywa 14 lat; horyzont czasowy ograniczono do 14 lat od momentu rozpoczęcia terapii, co w konsekwencji stanowi czas życia



pacjenta. W analizie kosztów - efektywności jako długość horyzontu czasowego przyjęto czas życia pacjenta, z możliwością analizy w okresach rocznych (np. po roku, 2 latach, 3 latach itd. do 20 lat) przez okres równy czasowi trwania badania klinicznego lub czasowi życia pacjenta.



## 2. SYNTEZA DANYCH DOTYCZĄCYCH WYNIKÓW

W niniejszym rozdziale opisano podstawowe dane kliniczne i miary skuteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej oraz metody zastosowane w celu ich syntezy i analizy statystycznej.

### 2.1. Badanie SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomised Protocol)

Dane kliniczne zastosowane w modelu kosztów-efektywności przyjęto w oparciu o wyniki badania SHARP. Badanie SHARP jest międzynarodowym, wieloośrodkowym randomizowanym badaniem fazy III z grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu w leczeniu pacjentów z HCC w porównaniu z placebo. 602 pacjentów z HCC przydzielano losowo do grupy otrzymującej sorafenib w dawce 400 mg dwa razy dziennie + BSC lub do grupy przyjmującej placebo + BSC. Dobór najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) pozostawiono decyzji lekarza (badacza), lecz nie mogło ono uwzględniać leczenia miejscowego (zabieg chirurgiczny, radioterapia, chemoembolizacja, ablacja prądem o wysokiej częstotliwości, przezskórna ablacja alkoholem lub krioablacja), ani też leczenia ogólnego. W ramach analizy oceniono punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do wystąpienia objawowej progresji choroby (TTSP) oraz jako drugorzędowy punkt końcowy – czas do wystąpienia progresji choroby (TTP).

W badaniu SHARP wykazano wydłużenie OS u pacjentów po terapii sorafenibem w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (mediana OS - 46 tygodni vs 34 tygodni; HR = 0,69; p = 0,00058). W grupie sorafenibu czas do progresji choroby był dłuższy o 73% (mediana TTP - 24 tygodnie vs 12 tygodni; HR = 0,58; p = 0,000007). Ponadto wykazano, że leczenie sorafenibem było dobrze tolerowane.

## 2.2. Podstawowe dane wejściowe

W modelu kosztów-efektywności dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskano z badania SHARP i obejmowały one:

- czas do progresji choroby (TTP);
- przeżycie całkowite (OS);
- odsetek pacjentów, u których leczenie sorafenibem kontynuowano pomimo wystąpienia progresji;
- modyfikacje dawkowania.

Prawdopodobieństwa przejść w modelu wyliczono na podstawie danych pacjentów z badania SHARP. TTP i OS obliczono dostosowując rozkład do danych o losach pacjentów. Prawdopodobieństwa przejścia dotyczące zgonu lub wystąpienia progresji choroby zależą od liczby miesięcy, jakie upłynęły od rozpoczęcia leczenia, a zatem zmieniają się wraz z każdym cyklem. Prawdopodobieństwa przyjęte w modelu zestawiono w załączniku A.

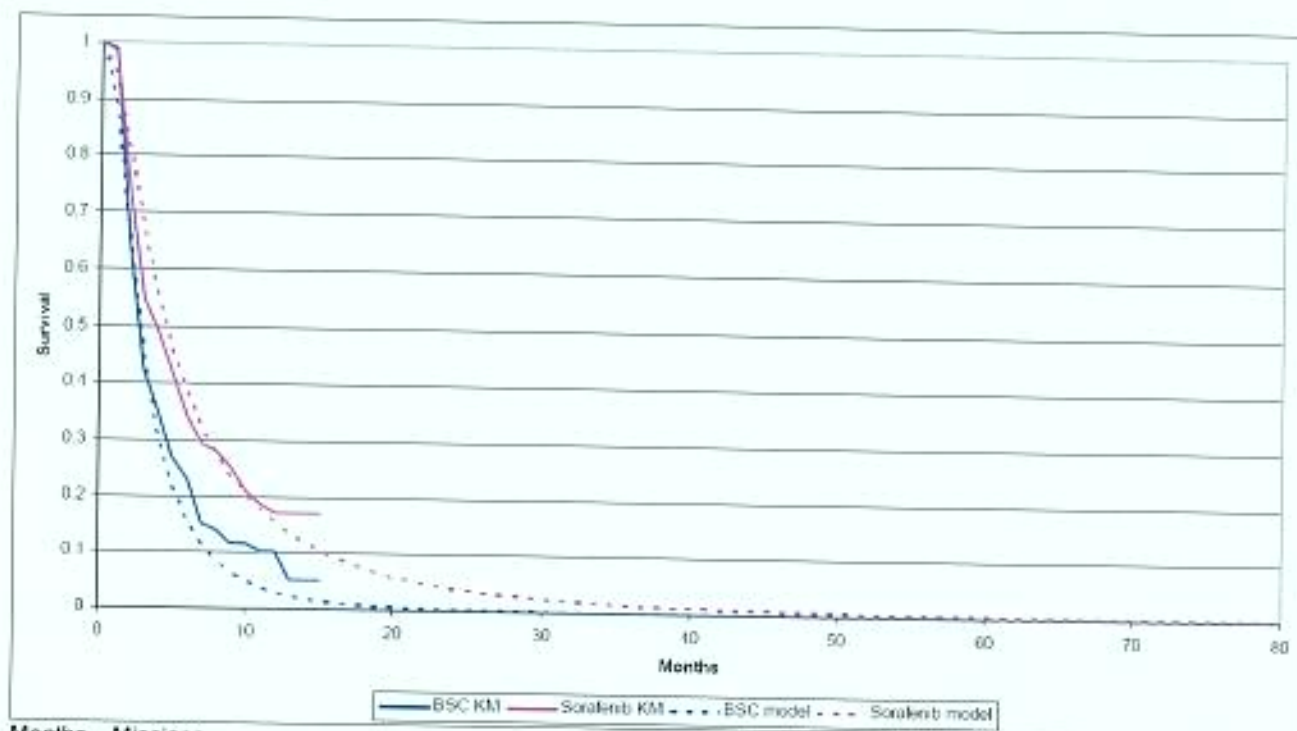
Szczegółowe zestawienie parametrów analizy wraz z uzasadnieniem ich zakresów zmienności i przyjętych w modelowaniu rozkładów znajduje się w aneksie dokumentu (rozdz. 9.7).

### 2.2.1. Czas do progresji choroby (TTP)

W modelu w scenariuszu podstawowym uwzględniano rozpoznanie TTP, oceniane przez badacza, zgodnie z definicją z badania SHARP. W związku z tym, że w badaniu SHARP czas obserwacji wynosił 72 tygodnie, konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badania zgodnie z rozkładem danych o losach pacjentów. Modelowanie TTP dla sorafenibu i BSC oparto na dostosowaniu przyjętej krzywej rozkładu do krzywej Kaplana-Meiera (KM) uzyskanej w badaniu SHARP (Rysunek 1).



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera i rozkład lognormalny dla sorafenibu i BSC – TTP zgodnie z oceną badacz.



Months – Miesiące  
Survival - Przeżycie

Najlepsze dopasowanie krzywych uzyskano dla rozkładu logarytmicznie normalnego (lognormalnego; patrz załącznik B). Parametry rozkładu lognormalnego wyliczono za pomocą pakietu statystycznego (STATA). W analizie probabilistycznej oceniono niepewność oszacowania poszczególnych parametrów (tj. jak dopasowana krzywa może ulegać losowym zmianom w porównaniu do stałej krzywej KM uzyskanej w badaniu). Rozkład lognormalny opisują parametry  $\mu$  (stała) i sigma. Parametry wyliczone na podstawie danych z badania SHARP przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Parametry rozkładu lognormalnego dla TTP

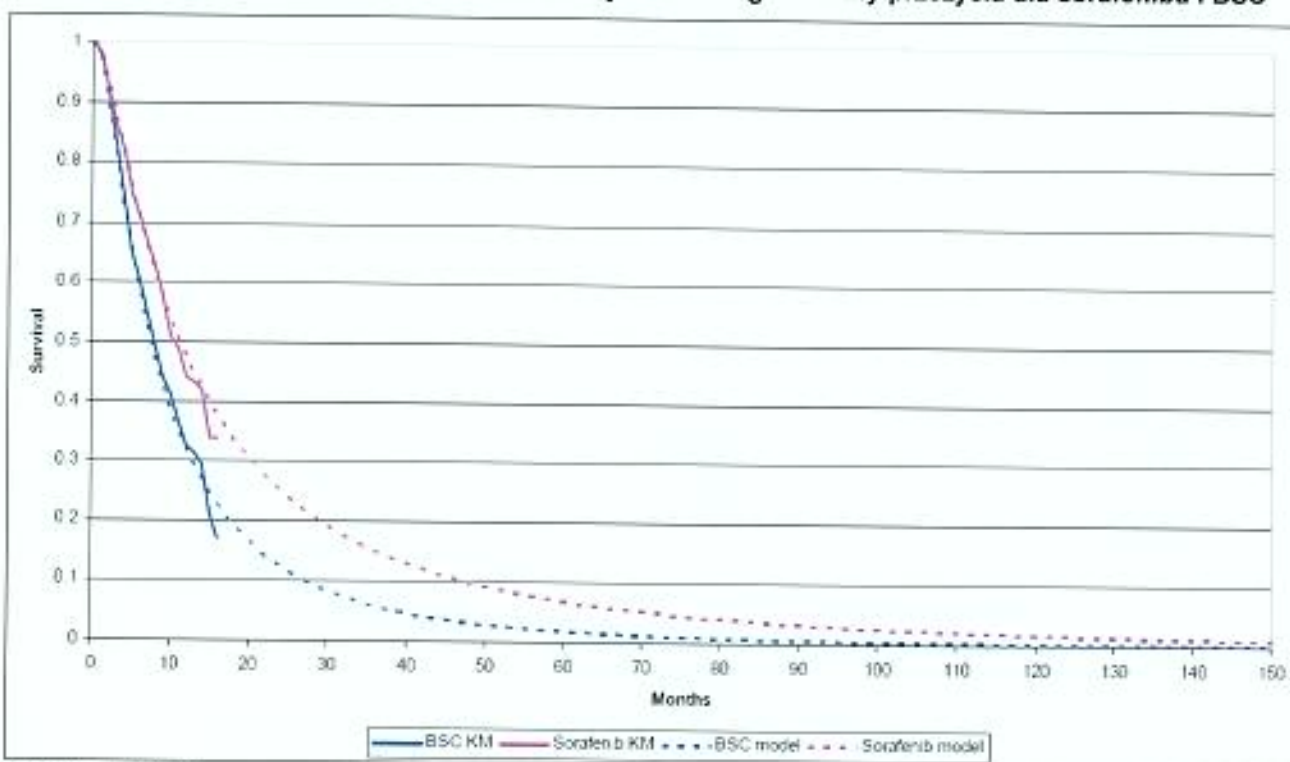
Ocena badacza	$\mu$	sigma
Sorafenib	4,82	0,98
BSC	4,51	0,80

Średni TTP (zgodnie z oceną badacza) oszacowany w modelu wynosi 178 i 123 dni odpowiednio dla sorafenibu i BSC, podczas gdy w badaniu SHARP obserwowana mediana TTP wynosiła odpowiednio 168 i 86 dni.

## 2.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

Modelowanie OS dla sorafenibu wymagało – podobnie jak dla TTP – ekstrapolacji wyników zgodnie z rozkładem najlepiej odzwierciedlającym dane o losach pacjentów w badaniu SHARP. Krzywe przeżycia dopasowano do krzywych KM wykreślonych na podstawie danych z badania (Rysunek 2).

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera i oszacowany rozkład lognormalny przeżycia dla sorafenibu i BSC



Months – Miesiące  
Survival - Przeżycie

Spośród różnych rozkładów najlepsze dopasowanie do danych o losach pacjentów uzyskano dla rozkładu lognormalnego. Rozkład lognormalny opisują parametry  $\mu$  (stała) i sigma. Parametry wyliczone na podstawie danych z badania SHARP przedstawia Tabela 2.



Tabela 2. Parametry rozkładu lognormalnego dla OS

Interwencja	$\mu$	sigma
Sorafenib	5,79	1,15
BSC	5,46	1,02

Średnie OS (zgodnie z oceną badacza) oszacowane w modelu wynosiło 331 i 278 dni odpowiednio dla sorafenibu i BSC, podczas gdy w badaniu SHARP obserwowana mediana wynosiła odpowiednio 324 i 241 dni.

#### 2.2.3. Odsetek pacjentów, u których leczenie sorafenibem kontynuowano pomimo wystąpienia progresji oraz modyfikacje dawkowania

Na podstawie danych o losach pacjentów w badaniu SHARP stwierdzono, że 54,52% pacjentów kontynuowało leczenie sorafenibem pomimo wystąpienia progresji choroby.

Dawka dzienna sorafenibu wynosi 2 x 200 mg dwa razy dziennie (dawka dzienna 800 mg). W badaniu SHARP większość obserwowanych działań niepożądanych (AE) miała charakter łagodny i zwykle prowadziła do zmniejszenia lub pominięcia dawki leku. W modelu przyjęto zatem średnią rzeczywistą dawkę dzienną z badania SHARP wynoszącą 710,5 mg (z uwzględnieniem zmniejszonych i pominiętych dawek leku).

#### 2.2.4. Działania niepożądane

W modelu uwzględniono zaobserwowane w badaniu SHARP działania niepożądane (AE) stopnia 3 i 4, które badacze uznali za spowodowane leczeniem. W modelu uwzględniono tylko AE obserwowane u co najmniej 10% pacjentów leczonych sorafenibem (zgodnie z danymi firmy Bayer z roku 2007) i uznane przez ekspertów klinicznych (KOL) za mające wpływ na koszty leczenia. Zakładaną liczbę AE (zgodnie z danymi firmy Bayer z roku 2007) oraz prawdopodobieństwa ich wystąpienia zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia 3 i 4) obserwowanych w badaniu**

Parametr	Sorafenib	BSC
Liczba podanych cykli leczenia	2335	2090
Wielkość próby w badaniu	299	303
Liczba obserwowanych zdarzeń	143	91
Wysypka/złuszczenie się naskórka	4	0
Nadciśnienie	11	3
Zmęczenie	30	44
Spadek masy ciała	6	4
Lysienie	0	0
Biegunka	32	6
Nudności/wymioty	11	14
Zespół dłoniowo-podeszwowy	23	2
Ból brzucha	26	18

W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono częstość występowania AE w przeliczeniu na 1 miesiąc (cykl). Wartości częstości występowania poszczególnych AE dla sorafenibu i BSC obliczono dzieląc liczbę zaobserwowanych działań niepożądanych przez liczbę podanych cykli leczenia. W modelu uwzględniono koszty związane z leczeniem poszczególnych AE. Szczegółowe informacje przedstawiono odpowiednio w rozdziale 3 i 4.

**Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w przeliczeniu na 1 miesiąc**

Leczenie	Średnia częstość	SD
Sorafenib	0,061	0,005
BSC	0,044	0,004



### 3. DANE DOTYCZĄCE KOSZTÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące kosztów i ich źródła.

#### 3.1. Koszt leków – leczenie aktywne

Tabela poniżej (Tabela 5) przedstawia miesięczny koszt leczenia sorafenibem przy zastosowaniu średniej dawki dziennej (przy uwzględnieniu istniejącego instrumentu podziału ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*) oraz bez uwzględniania RSS - zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]). Zgodnie z danymi z badania SHARP przyjęto, że dawka dzienna wynosi 710,5 mg, która uwzględnia dawki zmniejszone i pominięte.

Tabela 5. Koszt leków – sorafenib

Wariant cenowy	Cena zbytu netto za opakowanie (112 x 200 mg) (PLN)	Cena hurtowa brutto za opakowanie (112 x 200 mg) (PLN)	Cena hurtowa brutto za tabl. 200 mg (PLN)	Średnia dzienna dawka (mg)	Średni miesięczny* koszt (PLN)	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez RSS	14 500,00	16 756,20	149,61	[REDAKTOWANE]	15 944,57	Obwieszczenie [37]

\*30 dni

Średni miesięczny koszt leczenia sorafenibem obliczono w oparciu o uzyskaną od firmy Bayer cenę hurtową brutto [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] za jedną tabletkę 200 mg. W obliczeniach dla scenariusza z [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach dołączonego aneksu (rozd. 9.8) zaprezentowano również wyniki analizy dla scenariusza zakładającego brak instrumentu podziału ryzyka i cenę sorafenibu zgodną z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]. Zgodnie z danymi z badania SHARP przyjęto, że 54,5% pacjentów kontynuuje leczenie sorafenibem pomimo wystąpienia progresji choroby. W badaniu nie określono, jak długo trwa leczenie aktywne po stwierdzeniu wystąpienia progresji choroby. Przyjęto zatem na podstawie opinii ekspertów, że leczenie jest kontynuowane jeszcze przez jeden miesiąc.

### 3.2. Zużycie zasobów

W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentów z zaawansowanym HCC w Polsce oraz leczeniem działań niepożądanych zebrano opinie ekspertów dotyczące zużycia zasobów. Tę metodę uzyskania danych wybrano z uwagi na brak odpowiednich danych w opublikowanej literaturze. Przeprowadzono łącznie sześć wywiadów z najważniejszymi polskimi ekspertami w dziedzinie onkologii i hepatologii (Dr Marta Skoczek<sup>1</sup>, Dr Jarosław Nieckula<sup>2</sup>, Dr med. Jan Korniluk<sup>3</sup>, Dr n med. Jerzy Tujakowski<sup>4</sup>, Dr med. Wojciech Rogowski<sup>5</sup>, Dr Kazimierz Drosik<sup>6</sup>). Kwestionariusz zużycia zasobów stanowi załącznik C.

---

<sup>1</sup> Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

<sup>2</sup> Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach

<sup>3</sup> Klinika Onkologii z Poradnią, CSK WAM, Warszawa

<sup>4</sup> Regionalne Centrum Onkologii, Szpital im. Prof. Franciszka Łukaszczyka oddział Chemioterapii w Bydgoszczy

<sup>5</sup> Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademia Medyczna w Gdańsku

<sup>6</sup> Wojewódzki Ośrodek Onkologii w Opolu



### 3.3. Dane dotyczące zużycia zasobów

Wszystkie dane dotyczące zużycia zasobów opierają się na indywidualnej praktyce i doświadczeniu poszczególnych lekarzy biorących udział w badaniu ankietowym. Tam, gdzie było to konieczne, lekarze dokonali najlepszego możliwego oszacowania zużycia zasobów.

Wszyscy ankietowani lekarze dysponowali odpowiednią wiedzą dotyczącą leczenia sorafenibem, a w szczególności znajomością protokołu badania SHARP. Ponieważ dane dotyczące zużycia zasobów opierają się na nielicznej grupie pacjentów aktualnie leczonych sorafenibem w Polsce oraz wiedzy lekarzy w zakresie zakończonych i trwających badań klinicznych, parametry te poddano analizie wrażliwości.

Następnie dokonano zestawienia i syntezy danych uzyskanych od każdego z sześciu ekspertów z wyliczeniem parametrów statystycznych, takich jak średnia i odchylenie standardowe (SD).

Dane wejściowe dotyczące zużycia zasobów przedstawiono w załączniku D. Dane uporządkowano zgodnie z poszczególnymi stanami przyjętymi w modelu: 1) rutynowa opieka nad pacjentem podczas aktywnego leczenia; 2) progresja (koszt jednorazowy); 3) progresja podczas leczenia; 4) BSC jako leczenie pierwszego rzutu oraz 5) BSC. (Uwaga: koszty całkowite omówione zostały w następnym rozdziale.)

### 3.4. Koszty

Koszty jednostkowe zaczerpnięto z jednego publicznego źródła: katalogów NFZ (w oparciu o odpowiednie zarządzenia prezesa NFZ [38-42], Informator o Umowach NFZ [46] oraz obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczące leków refundowanych [37]). Wszystkie dane dotyczące kosztów jednostkowych i kosztów leków zastosowanych w niniejszej analizie przedstawiono w załączniku E.

Całkowity koszt leczenia pacjenta z HCC w każdym ze stanów przyjętych w modelu oszacowano przy użyciu danych dotyczących zużycia zasobów oraz danych kosztowych. Tabela 6 przedstawia koszty łączne dla każdej fazy leczenia.



Tabela 6. Łączny koszt jednego cyklu w poszczególnych fazach leczenia

Faza leczenia	Koszt łączny – NFZ/ NFZ+pacjent* (PLN)
Rutynowa opieka nad pacjentem podczas aktywnego leczenia dającego korzyść kliniczną	272
Najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne) jako postępowanie pierwszego rzutu	72
Progresja podczas kontynuacji leczenia	2 441
Progresja	5 729
Jednorazowe początkowe zużycie zasobów w ramach opieki paliatywnej	0
Najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne)	0
Zgon	0

\*Wszystkie koszty związane z leczeniem w poszczególnych fazach ponoszone są jedynie przez płatnika publicznego (NFZ).

Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (AE) 3 i 4 stopnia zaawansowania obliczono w oparciu o zużycie zasobów podane przez lekarzy oraz publicznie dostępne dane dotyczące kosztów jednostkowych (Tabela 7). Szczegółowe zestawienie wartości kosztów jednostkowych wykorzystanych w celu oszacowania kosztów działań niepożądanych oraz sposób przeprowadzonych obliczeń można odnaleźć w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym (arkusz „Default\_cof”).

Tabela 7. Koszty łączne dla działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt miesięczny - NFZ (PLN)	Koszt miesięczny - NFZ + pacjent (PLN)
Wysypka/złuszczenie się naskórka	70	70
Nadciśnienie	625	638
Zmęczenie	305	357
Spadek masy ciała	288	290
Łysienie	70	70
Biegunka	465	470
Nudności/wymioty	205	231
Zespół dłoniowo-podeszwowy	548	548
Ból brzucha	465	481
<b>Koszty ważone</b>		
Sorafenib	419	437
BSC	347	380

Na podstawie kosztów łącznych oraz częstości występowania działań niepożądanych stopnia 3 i 4 w badaniu SHARP (patrz Tabela 3) obliczono średni ważony miesięczny koszt związany z leczeniem działań niepożądanych występujących po zastosowaniu sorafenibu lub BSC. Średni ważony miesięczny koszt obliczono jako iloraz sumy iloczynów liczby wystąpień określonego działania niepożądanego i jego kosztów miesięcznych podzielony przez całkowitą liczbę obserwowanych zdarzeń. Tabela 7 przedstawia również koszty wazone dla obu metod leczenia. Pomimo, że sorafenib stanowi aktywne leczenie, związane z większą liczbą AE, średni koszt związany z leczeniem AE jest wyższy w przypadku BSC. Jest to spowodowane większą liczbą epizodów zmęczenia obserwowanych w grupie BSC (44 i 30 odpowiednio w grupie BSC i sorafenibu).

#### 4. DYSKONTOWANIE

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce dotyczącymi przeprowadzania analiz farmakoeconomicznych (2010) [43] przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów oraz 3,5% dla korzyści zdrowotnych występujących po upływie pierwszego roku. W analizie wrażliwości uwzględniono również stopę dyskontową równą 0% zarówno dla kosztów jak i korzyści zdrowotnych, 5% zarówno dla kosztów jak i korzyści zdrowotnych oraz wariant ze stopą dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów oraz 0% dla korzyści zdrowotnych.



## 5. PRÓG OPŁACALNOŚCI

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla LY wynosi, zgodnie z wymogami AOTM oraz ustawą refundacyjną (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [44]), trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca. Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 [45], PKB per capita wyniosło 33 181 PLN, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 99 543 PLN. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności - CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 do 1 mln PLN. Dla każdego z wariantów analizy wyznaczono także maksymalną cenę zbytu netto opakowania sorafenibu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (tzw. cenę progową).

## **6. MODELOWANIE**

### **6.1. Typ modelu**

Ze względu na postępujący charakter HCC, model Markowa, w którym pacjenci z chorobą przewlekłą przechodzą przez kolejne, ściśle zdefiniowane i wzajemnie wykluczające się stany, stanowi właściwą metodę modelowania.

Model zaprojektowano w celu śledzenia zmian stanu zdrowia pacjentów z HCC leczonych sorafenibem lub BSC. Cztery główne stany w modelu to:

- 1) leczenie pierwszego rzutu – bez progresji,
- 2) leczenie pierwszego rzutu – progresja,
- 3) BSC – progresja choroby,
- 4) zgon.

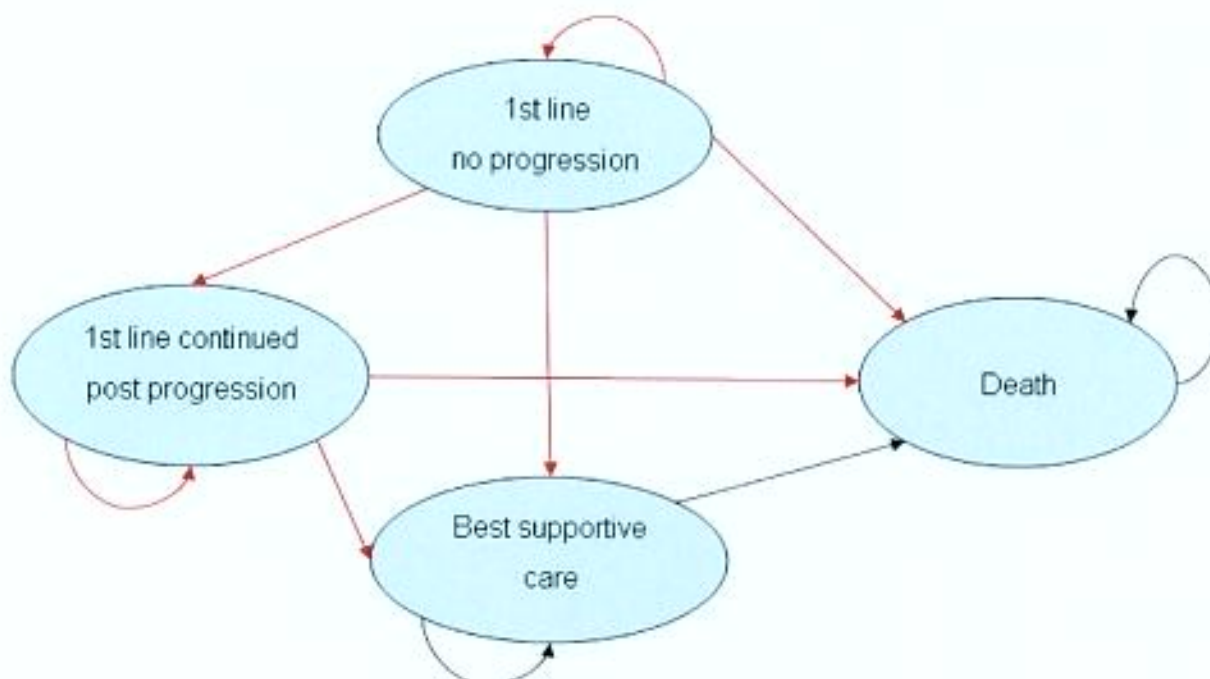
Tak zdefiniowane stany mają odzwierciedlać główne etapy choroby, a zarazem umożliwić elastyczne modelowanie różnych strategii leczenia i przeprowadzenie analizy wrażliwości. W modelu przyjęto cykl miesięczny w celu odzwierciedlenia przebiegu leczenia i konieczności ciągłego podawania sorafenibu.

Model pozwala śledzić progresję choroby i rodzaj leczenia w całym przebiegu modelowania. Uwzględnia on również pacjentów leczonych aktywnie (sorafenibem) pomimo wystąpienia progresji choroby.

### **6.2. Struktura modelu**

Struktura modelu jest zgodna z praktyką kliniczną oraz innymi modelami ekonomicznymi stosowanymi w onkologii. Ponadto model poddano walidacji w ramach wywiadów z lekarzami opisanymi w rozdziale 3.2. Schemat modelu przedstawiono poniżej.

Rysunek 3. Schemat modelu



**1st line no progression** - Leczenie pierwszego rzutu; bez progresji

**1st line continued post progression** - Leczenie pierwszego rzutu; kontynuacja pomimo wystąpienia progresji

**Best supportive care** - Najlepsze leczenie podtrzymujące

**Death** - Zgon

W celu zapewnienia przejrzystości i łatwej interpretacji przyjęto prostą strukturę modelu. Pacjenci otrzymują leczenie pierwszego rzutu (sorafenib lub BSC) do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych. Po stwierdzeniu progresji pacjenci mogą kontynuować leczenie pierwszego rzutu lub zmieniać leczenie na BSC (opiekę paliatywną). W każdym ze stanów może nastąpić zgon pacjenta zgodnie z ogólną śmiertelnością (z dowolnej przyczyny).

### 6.3. Populacja pacjentów

W modelu uwzględniono pacjentów z rozpoznanym zaawansowanym HCC spełniających kryteria włączenia do badania SHARP odpowiadające kryteriom włączenia projektu programu lekowego dla sorafenibu:

- mężczyźni i kobiety w wieku > 18 lat;
- oczekiwany czas przeżycia co najmniej 12 tygodni;
- zaawansowany HCC (potwierdzony histologicznie lub cytologicznie);



- obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej niepoddanej wcześniej leczeniu miejscowemu (np. leczeniu chirurgicznemu, radioterapii, podawaniu leków do tętnicy wątrobowej, chemoembolizacji, ablacji prądem o wysokiej częstotliwości, przezskórnemu wstrzyknięciu etanolu lub krioablacji);
- stan ogólny 0, 1 lub 2 w skali ECOG.

Ogólną charakterystykę wyjściową modelowanej populacji przedstawiono w załączniku F.

#### 6.4. Założenia analizy

Dla celów niniejszej analizy założono, że populacja pacjentów z HCC w Polsce jest zbliżona do populacji uczestników randomizowanego badania kontrolowanego SHARP oraz, że wyniki tego badania przekładają się na polską populację. Badanie SHARP było badaniem wielośrodkowym, prowadzonym głównie w Europie i Ameryce Północnej. Nie ma powodu zakładać, że polscy pacjenci będą inaczej odpowiadać na leczenie. Założono również, że czas do wystąpienia progresji choroby oraz długość przeżycia całkowitego obserwowane podczas badania trwającego 72 tygodnie mogą być ekstrapolowane na okres 14 lat i dłuższy przy zastosowaniu metod opisanych w rozdziale 2.

Przyjęto następujące ogólne założenia:

- dane dotyczące skuteczności sorafenibu pochodzące z badania SHARP mogą być stosowane w odniesieniu do populacji Polski,
- czas do wystąpienia progresji choroby, przeżycie całkowite oraz prawdopodobieństwo redukcji dawki obserwowane w grupie sorafenibu i grupie placebo w okresie 72 tygodni mogą być ekstrapolowane, aż do przyjętego horyzontu czasowego z założeniem rozkładu logarytmiczno-normalnego,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w kolejnych cyklach jest niezależne od zdarzeń zachodzących w cyklach poprzednich,
- BSC jest metodą leczenia najczęściej stosowaną w terapii HCC, a zatem właściwym komparatorem dla sorafenibu,
- po stwierdzeniu wystąpienia progresji choroby 54,52% pacjentów leczonych sorafenibem kontynuuje leczenie przez kolejny miesiąc,
- wartość TTP przyjęto na podstawie badania (zgodnie z oceną badaczy),

- zużycie zasobów ocenione za pomocą ankiety przeprowadzonej wśród polskich lekarzy jest reprezentatywne dla metod leczenia stosowanych w Polsce,
- dodatkowe koszty związane z progresją choroby u pacjentów kontynuujących leczenie sorafenibem pomimo wystąpienia progresji ponoszone są w okresie pierwszego roku (nie wymagają dyskontowania),
- założono, że działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów leczonych sorafenibem mają wpływ na dodatkowe koszty,
- częstość występowania działań niepożądanych jest stała w przyjętym horyzoncie czasowym.

## 6.5. Analizy przeprowadzone w modelu

W modelu wykonano obliczenia analizy deterministycznej (punktowe oszacowanie uzyskanych wyników), jak i probabilistycznej (wyliczenie niepewności oszacowania parametrów oraz miar rozkładu wyników – średnia, SD) oraz stworzono możliwość wykreślania krzywych akceptowalnej efektywności kosztowej (CEAC). W analizie probabilistycznej dla danych dotyczących zużycia zasobów przyjmowano rozkład beta lub gamma. Dla parametrów o rozkładzie logarytmiczno-normalnym analizę probabilistyczną prowadzono z zastosowaniem rozkładu Cholesky'ego i odchyłeń standardowych (Briggs i wsp., 2006). Dane wejściowe, zmienne i założenia dla analizy podstawowej oraz probabilistycznej przedstawiono w załączniku G.

Dla wszystkich głównych zmiennych w modelu przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu określenia zmiennych mających największy wpływ na wyniki oraz zbadania najważniejszych obszarów niepewności w modelu. Tam, gdzie odpowiednie dane były dostępne, stosowano odchylenia standardowe; w przypadku braku danych w literaturze przyjmowano wartości skrajne +/- 30% w stosunku do wartości średniej. Taki zakres można uznać za możliwy do przyjęcia przy testowaniu niepewności oszacowania parametrów.

Tam, gdzie było to właściwe, przeprowadzono analizę scenariuszy w oparciu o zidentyfikowane kluczowe zmienne.



## 6.6. Uzyskane wyniki

Przyjęte w modelu kategorie wyników dotyczą kosztów, efektów zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Kategorie dotyczące kosztów obejmują leki, koszt monitorowania pacjentów i opieki standardowej oraz hospitalizacji i opieki paliatywnej. Efekty zdrowotne wyrażono w latach życia (LY). Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyrażono jako koszt uzyskania 1 dodatkowego LY.

Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności (szczegółowy opis przeprowadzonego przeglądu znajduje się w rozdz. 9.10) i przeanalizowaniu zakwalifikowanych do analizy doniesień naukowych, stwierdzono, iż zawarte w nich wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym nie pozwalają porównać jakości życia pacjentów w różnych stanach przyjętych w modelu. Wartością możliwą do wykorzystania w modelu jest wartość bazowa w opisanych badaniach, określająca użyteczność stanu zdrowia dla raka wątrobowokomórkowego. Przypisanie tej samej wartości stanom, a co za tym idzie terapiom w modelu nie będzie jednak różnicowało wyników dla analizowanej interwencji i komparatora, a zatem nie stanowi wartości dodanej niniejszej analizy. W związku z powyższym, z powodu braku możliwości oceny wpływu poszczególnych opcji terapeutycznych na jakość życia pacjentów, punktem końcowym analizy w zakresie efektów zdrowotnych pozostają uzyskane lata życia.



## 7. WYNIKI

### 7.1. Wyniki dotyczące efektywności

W scenariuszu podstawowym przyjęto następujące założenia (analiza ITT):

- horyzont czasowy wynosi 14 lat,
- progresja choroby jest określana zgodnie z oceną badacza, w oparciu o badania obrazowe,
- po stwierdzeniu wystąpienia progresji choroby 54,52% pacjentów leczonych sorafenibem kontynuuje leczenie przez kolejny miesiąc,
- po upływie 1 roku stosowana jest stopa dyskontowa dla kosztów wynosi 5% dla wyników zdrowotnych 3,5%,
- TTP i OS są ekstrapolowane poza czas trwania badania za pomocą rozkładu logarytmiczno-normalnego.

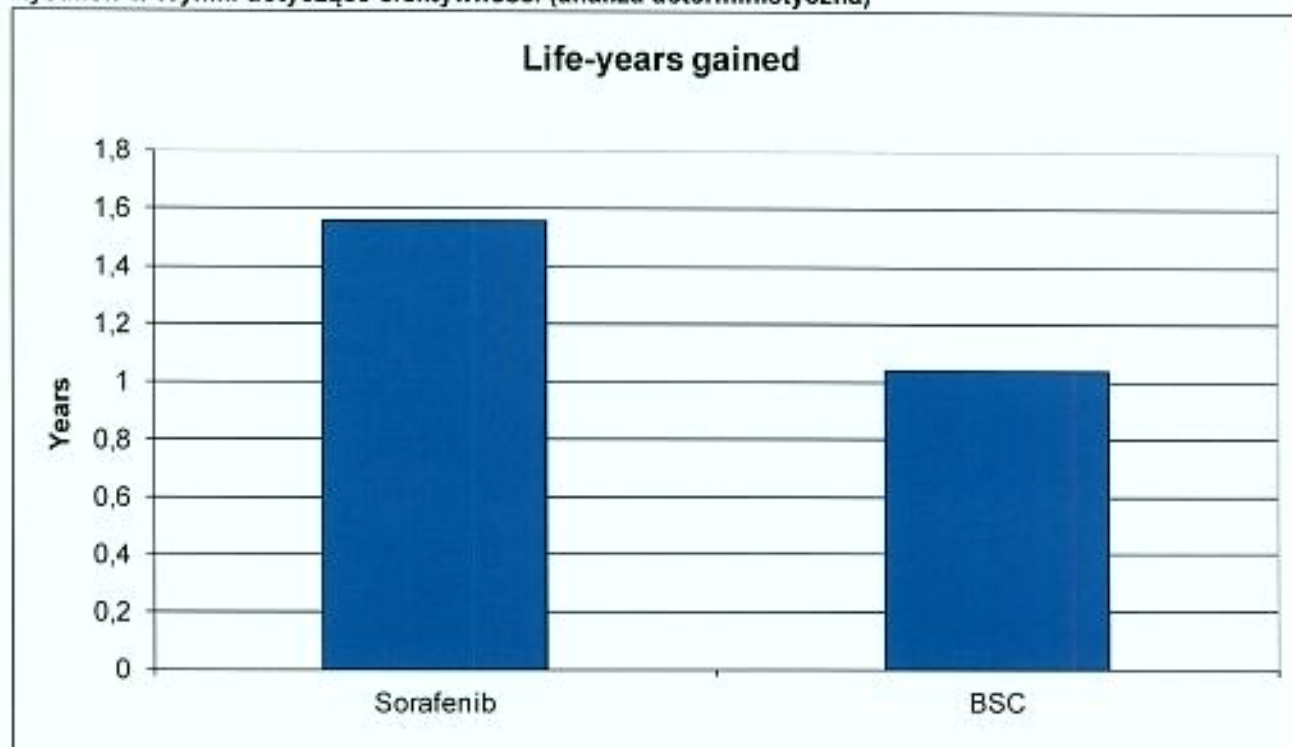
Analiza deterministyczna umożliwia punktowe oszacowanie wyników oraz umożliwia przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości w odniesieniu do kluczowych parametrów poprzez konstruowanie diagramów typu tornado.

Alternatywnie za pomocą analizy probabilistycznej można uzyskać dokładne wyliczenia niepewności oszacowania wyników prezentowane w postaci odchylenia standardowego i CEAC. Tabela 8 przedstawia wyniki dotyczące efektywności dla pacjenta w okresie 14 lat. Wyniki w formie graficznej przedstawia Rysunek 4.

Tabela 8. Wyniki dotyczące efektywności dla pacjenta w okresie 14 lat

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib	BSC
Uzyskane lata życia	Średnia deterministyczna	1,56	1,04
	Średnia probabilistyczna	1,57	1,05
	Odchylenie standardowe	0,17	0,09

Rysunek 4. Wyniki dotyczące efektywności (analiza deterministyczna)



Sorafenib – Sorafenib  
BSC – Najlepsze leczenie podtrzymujące  
Years - Lata

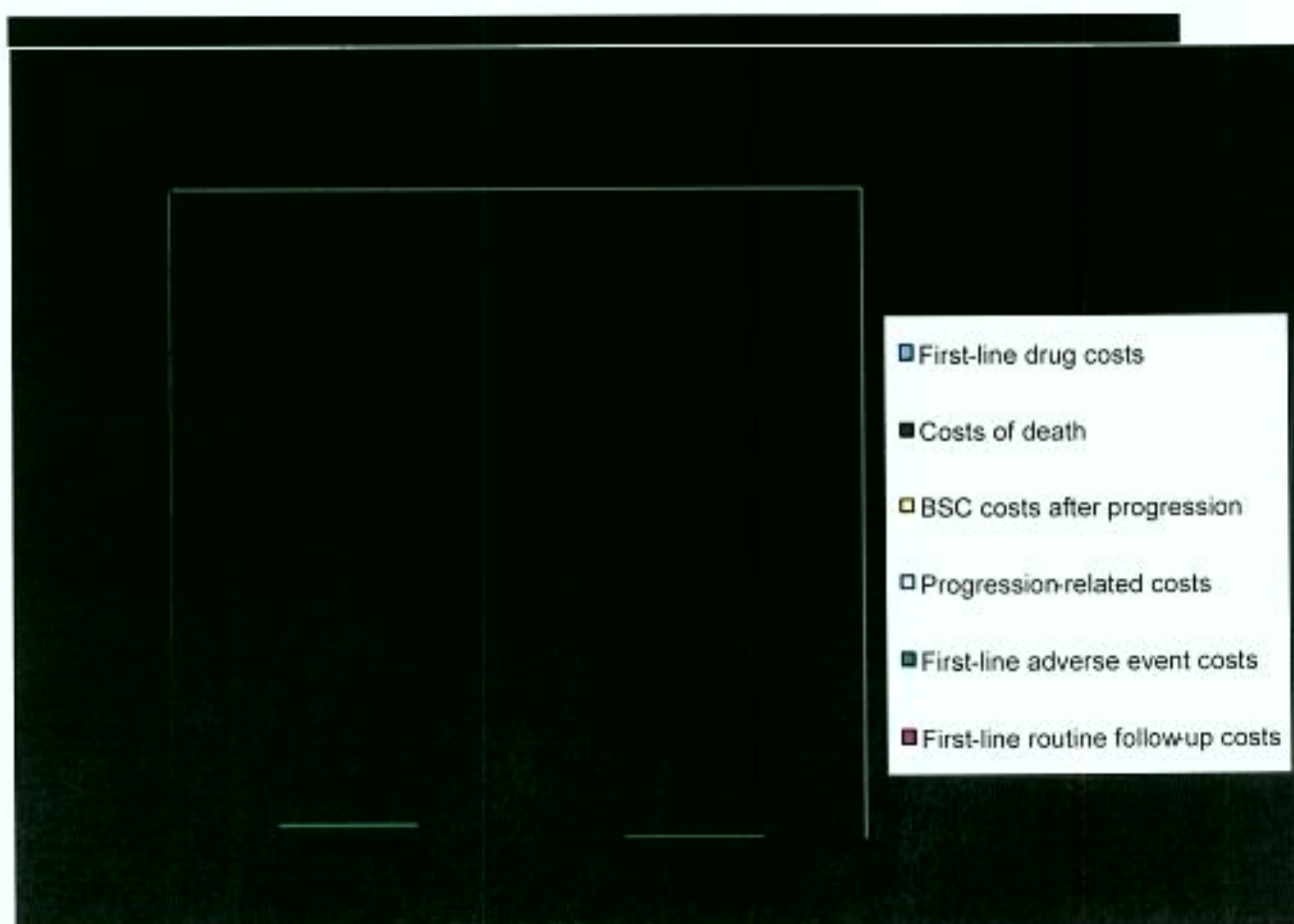
## 7.2. Wyniki dotyczące kosztów

Analiza deterministyczna umożliwia wyliczenie średniego zdyskontowanego kosztu, podczas gdy analiza probabilistyczna umożliwia wyliczenie wartości średniej i odchylenia standardowego dla całkowitego zdyskontowanego kosztu w założonym horyzoncie czasowym. Przyjęto, że ze zgonem wiąże się zerowy koszt.

W niniejszym rozdziale zestawiono wyniki dotyczące kosztów uwzględniając istniejący instrument podziału ryzyka. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka przedstawiono w aneksie (rozdz. 9.8). Niezdyskontowane koszty całkowite oraz rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia (Tabela 9 - perspektywa płatnika publicznego, Tabela 10 - perspektywa płatnika publicznego i pacjenta) wygenerowano za pomocą analizy deterministycznej. Wyniki dotyczące kosztów w formie graficznej przedstawia dla perspektywy płatnika publicznego [redacted] oraz dla perspektywy płatnika publicznego i pacjenta **Rysunek 6**.

Tabela 9. Wyniki dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib (PLN)	BSC (PLN)
Koszt całkowity (zdyskontowany)	████████████████████	████	████
	████████████████████	████	████
	████████████████████	████	████
Koszt całkowity (niezdyskontowany, deterministyczny)	█	████	████
Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia (wartości niezdyskontowane, deterministyczne)			
Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków	X	████	█
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej	X	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych	X	372	262
Koszty związane z progresją choroby	X	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby	X	1 331	0



Sorafenib - Sorafenib  
 BSC - Najlepsze leczenie podtrzymujące



First-line drug costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków

Costs of death - Koszty związane ze zgonem

BSC costs after progression - Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby

Progression-related costs - Koszty związane z progresją choroby

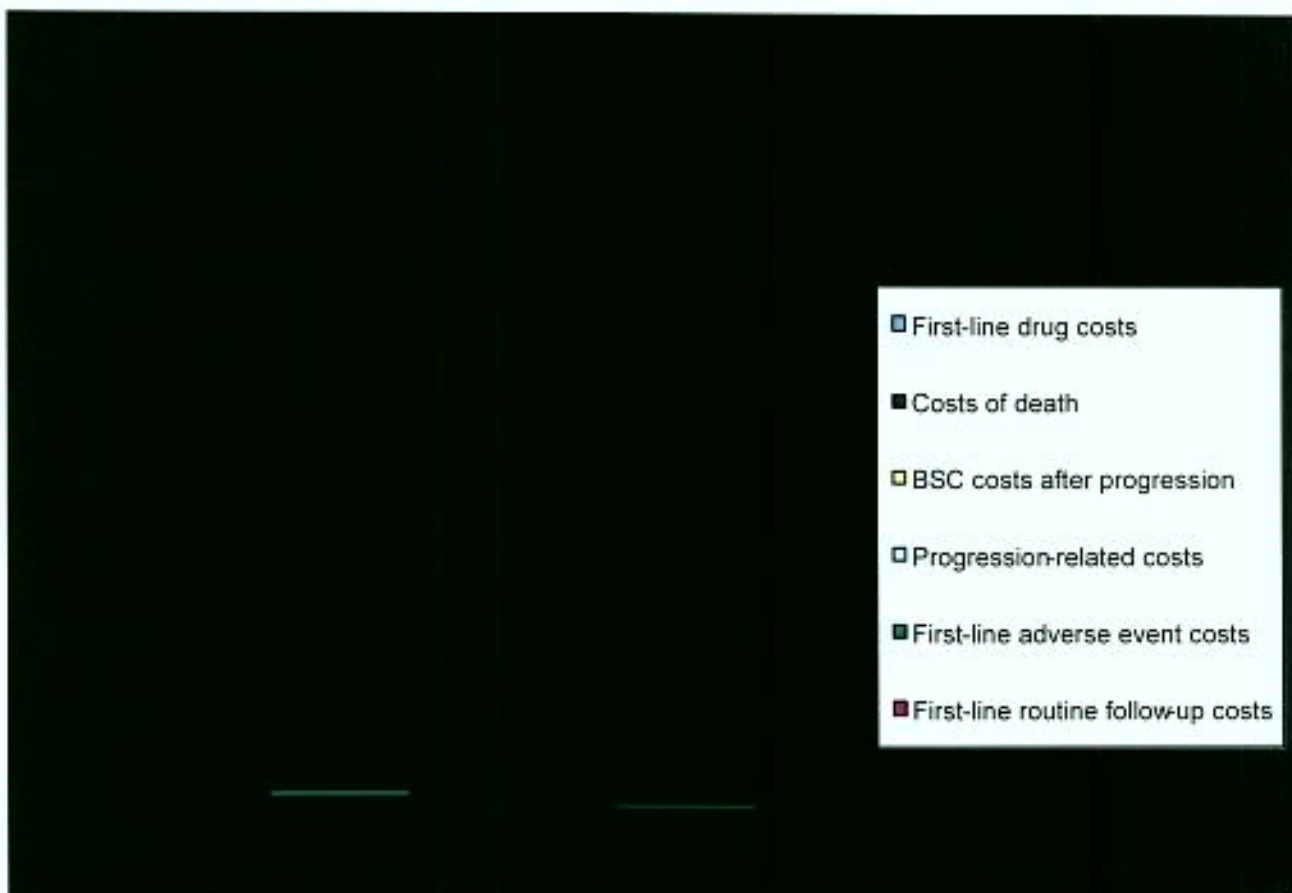
First-line adverse event costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych

First-line routine follow-up costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki rutynowej

Tabela 10. Wyniki dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib (PLN)	BSC (PLN)
Koszt całkowity (zdyskontowany)	Średnia deterministyczna	■	■
	Średnia probabilistyczna	■	■
	Odchylenie standardowe	■	■
Koszt całkowity (niezdyskontowany, deterministyczny)	X	■	■
Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia (wartości niezdyskontowane, deterministyczne)			
Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków	X	■	■
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej	X	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych	X	398	287
Koszty związane z progresją choroby	X	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby	X	1 331	0

Rysunek 6. Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Sorafenib - Sorafenib

BSC - Najlepsze leczenie podtrzymujące

First-line drug costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt leków

Costs of death - Koszty związane ze zgonem

BSC costs after progression - Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby

Progression-related costs - Koszty związane z progresją choroby

First-line adverse event costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych

First-line routine follow-up costs - Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki rutynowej

### 7.3. Wyniki analizy kosztów-efektywności

W niniejszym rozdziale zestawiono wyniki analizy kosztów-efektywności uwzględniając istniejący instrument podziału ryzyka. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka przedstawiono w aneksie (rozdz. 9.8).

Na podstawie analizy deterministycznej dla populacji badania SHARP w scenariuszu podstawowym wyliczono, że inkrementalny efekt wynosi 0,52 LY, zaś koszt inkrementalny wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Współczynnik ICER wyznaczony w analizie deterministycznej

wynosi zatem [REDACTED] za uzyskanie 1 dodatkowego LY z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg), dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN), wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

W tabelach poniżej (Tabela 11; Tabela 12) zestawiono dane dla horyzontu czasowego 14 lat w zależności od perspektywy analizy.

**Tabela 11. Wyniki dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego**

Wyniki	Sorafenib vs. BSC
Efekt inkrementalny (LY)	0,52
Koszt inkrementalny (PLN)	[REDACTED]
ICER (PLN)	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

**Tabela 12. Wyniki dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta**

Wyniki	Sorafenib vs. BSC
Efekt inkrementalny (LY)	0,52
Koszt inkrementalny (PLN)	[REDACTED]
ICER (PLN)	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

#### 7.4. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dwuetapowo – w pierwszej kolejności oceniono wpływ zmienności poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przy założeniu wartości



stanowiących granice ich zakresów zmienności (deterministyczna analiza wrażliwości). Następnie przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości w celu wyliczenia niepewności oszacowania parametrów efektywności oraz miar rozkładu wyników – średnia, SD. Wyniki ilościowe analizy probabilistycznej dla kosztów i efektów zdrowotnych w postaci ich odchyłeń zaprezentowano powyżej w rozdz. 7.1 i 7.2. Szczegółowe zestawienie parametrów analizy wraz z uzasadnieniem ich zakresów zmienności znajduje się w aneksie dokumentu (rozdz. 9.7).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka) przedstawiono poniżej w formie graficznej (wyniki dla analizy wrażliwości bez RSS przedstawiono w aneksie - rozdz. 9.8). Dla przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji wykorzystano 95% procentowe granice przedziałów ufności parametrów rozkładu logarytmiczno-normalnego definiującego prawdopodobieństwa zgonu i progresji (szczegółowy opis doboru parametrów rozkładu znajduje się w rozdz. 9.2). Dla kosztów rutynowej opieki nad pacjentem przyjęto wartości zmieniające się w zakresie +/- 30% wartości bazowej ze względu na brak wiarygodnych danych na temat zmienności parametrów kosztowych. Na diagramach tornado (Rysunek 7, Rysunek 8, Rysunek 9, Rysunek 10, Rysunek 11) parametry uszeregowano zgodnie ich względnym wpływem na uzyskane wyniki. Parametry, których zmienność w największym stopniu wpływa na uzyskane wyniki (tj. efektywność inkrementalną, koszt inkrementalny i współczynnik ICER) umieszczono na diagramie jako pierwsze. Tabele poniżej (Tabela 13, Tabela 14) przedstawiają wyniki dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności. Wpływ pozostałych zmiennych na zmienność wyników analizy można prześledzić w ramach dołączonego arkusza kalkulacyjnego (arkusz „Tornado”).

Tabela 13. Wyniki dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego

Nazwa	Zmienna	Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości			Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		min		maks	
		Wartość bazowa	min	maks	Sorafenib		BSC		min	maks	min	maks	min	maks
					min	mak s	min	mak s						
OSL_so	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,16	2,06	1,04	1,04	4 221	4 401	█	█	█	█	█	█
OSL_bsc	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,56	1,56	0,82	1,34	4 046	4 457	█	█	█	█	█	█
TTPL_so	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,56	1,56	1,04	1,04	4 319	4 269	█	█	█	█	█	█
c_active		190,59	1,56	1,56	1,04	1,04	4 298	4 298	█	█	█	█	█	█
c_active_2nd		2 440,82	1 708,57	1,56	1,56	1,04	4 298	4 298	█	█	█	█	█	█

c\_active - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanym aktywnym leczeniu

c\_active2nd - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanym aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

OSL\_bsc - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

OSL\_so - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

TTPL\_so - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

\*\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności

\*\*Wartości skrajne definiujące 95% granice przedziałów ufności parametrów rozkładu logarytmiczno-normalnego



Tabela 14. Wyniki dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Nazwa	Zmienna				Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości				Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości			
	Wartość aktualna	min	maks	maks	Sorafenib		BSC		min	maks	min	maks	min	maks	min	maks
					min	maks	maks	maks								
OSL_so	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,16	2,05	1,04	1,04			4 238	4 435					
OSL_bsc	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,55	1,55	0,82	1,34			4 070	4 481					
TTPL_so	Rozkład log-norm.	-1,96**	1,96**	1,55	1,55	1,04	1,04			4 345	4 291					
c_active		272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04		4 323	4 323					
c_active2nd		2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04		4 323	4 323					

c\_active - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu

c\_active2nd - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

OSL\_bsc - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

OSL\_so - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

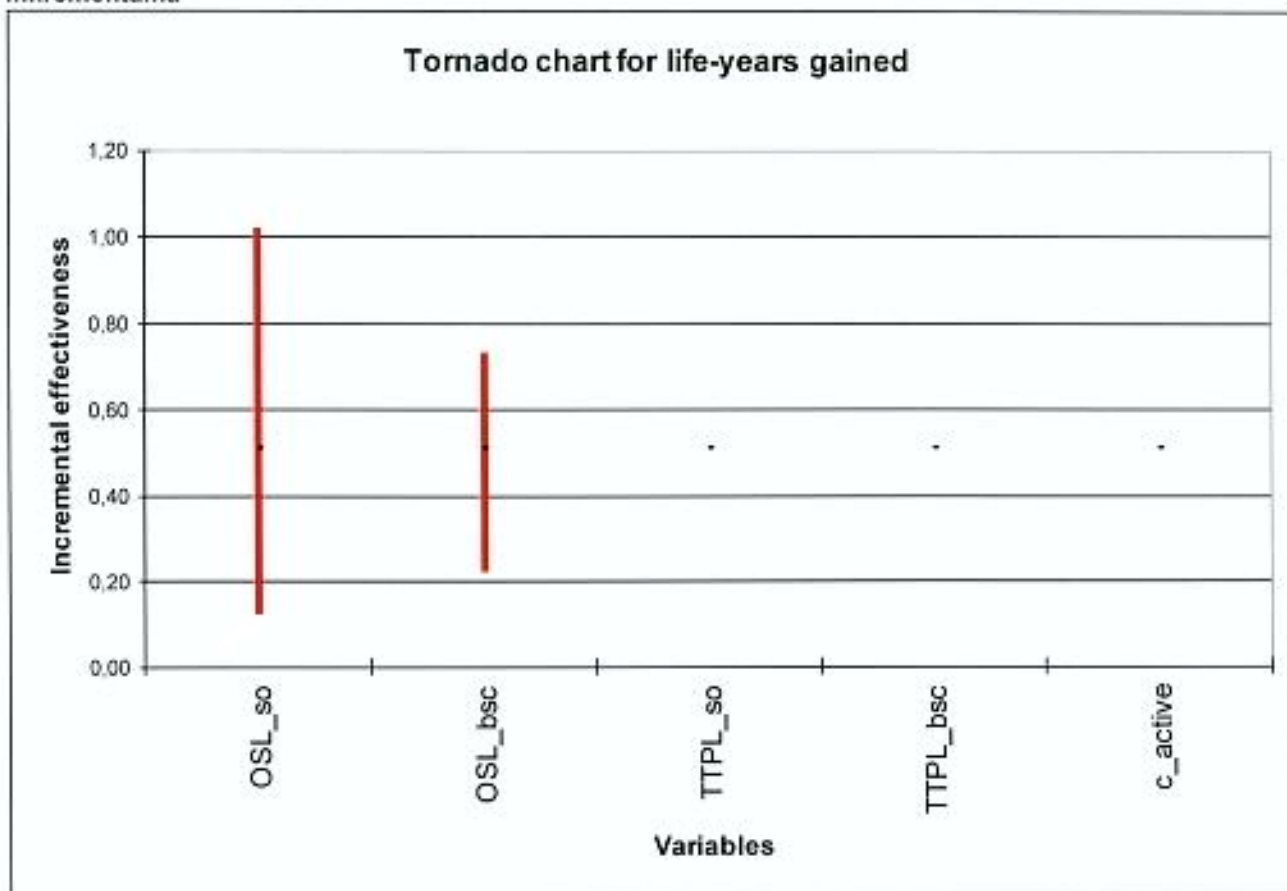
TTPL\_so - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności

\*\*Wartości skrajne definiujące 95% granice przedziałów ufności parametrów rozkładu logarytmiczno-normalnego



Rysunek 7. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – efektywność inkrementalna



**Variables** - Zmienne

**Incremental effectiveness** - Efektywność inkrementalna

**c\_active** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

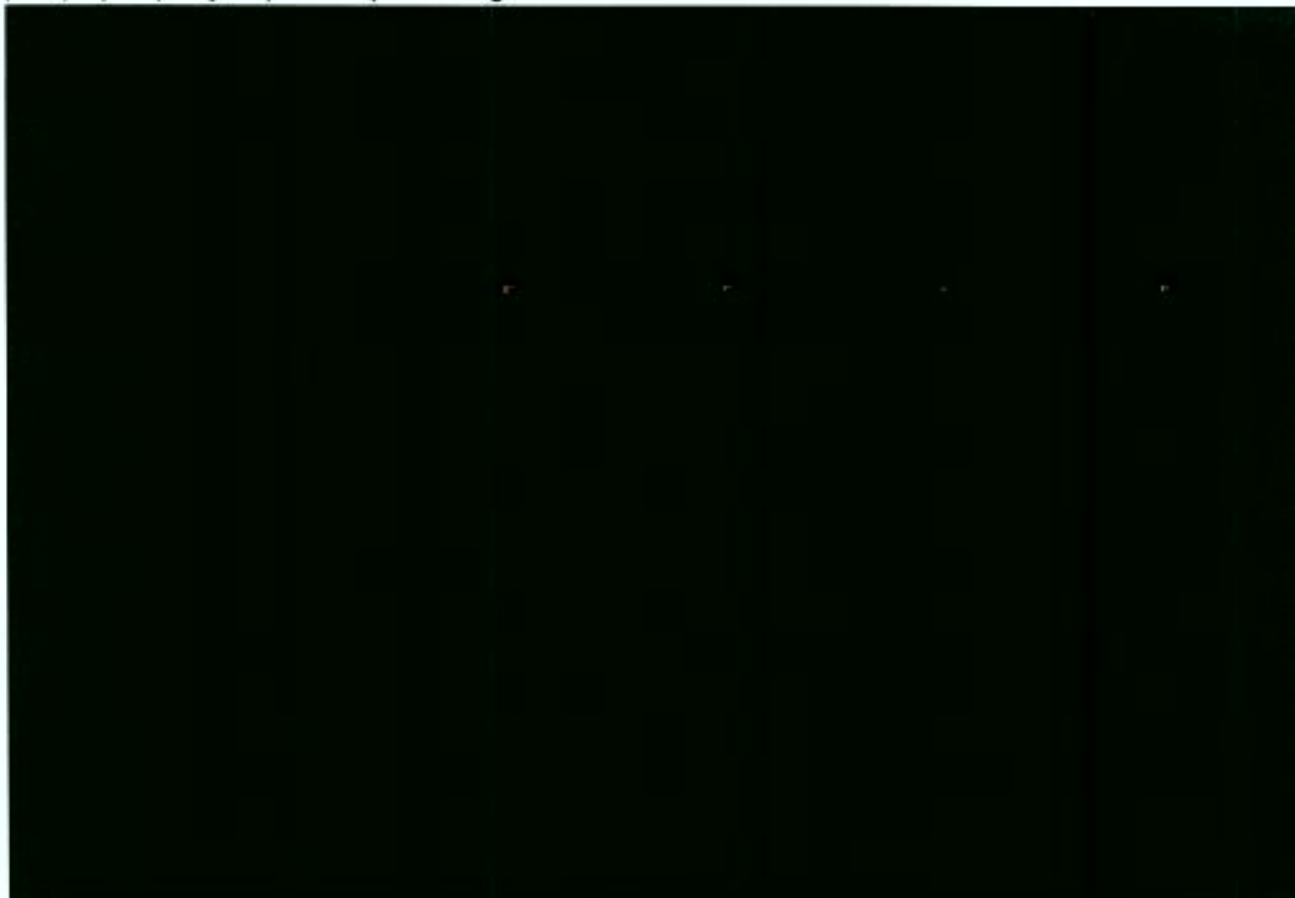
**OSL\_bsc** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

**OSL\_so** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

**TTPL\_bsc** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC zgodnie z oceną badacza

**TTPL\_so** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

Rysunek 8. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – koszt inkrementalny (PLN) – perspektywa płatnika publicznego



**Variables** - Zmienne

**Incremental costs** - Koszt inkrementalny

**c\_active** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

**c\_active2nd** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu

**OSL\_so** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

**TTPL\_bsc** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC zgodnie z oceną badacza

**TTPL\_so** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

Rysunek 9. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – koszt inkrementalny (PLN) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



**Variables** - Zmienne

**Incremental costs** - Koszt inkrementalny

**c\_active** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

**c\_active2nd** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu

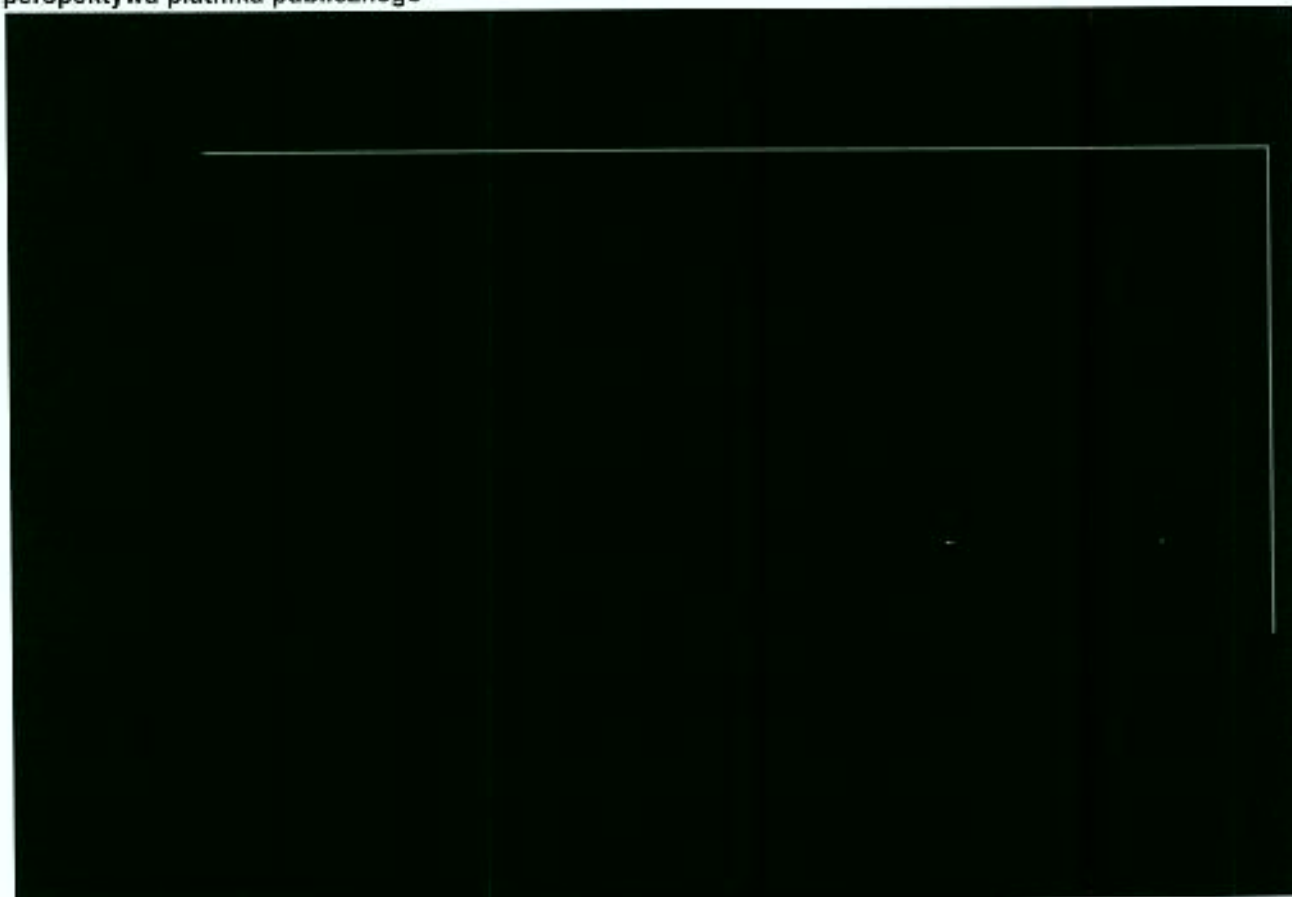
**OSL\_so** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

**TTPL\_bsc** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC zgodnie z oceną badacza

**TTPL\_so** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza



Rysunek 10. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – ICER (PLN) – perspektywa płatnika publicznego



**Variables** - Zmienne

**Incremental cost-effectiveness ratio** - Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej

**c\_active** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

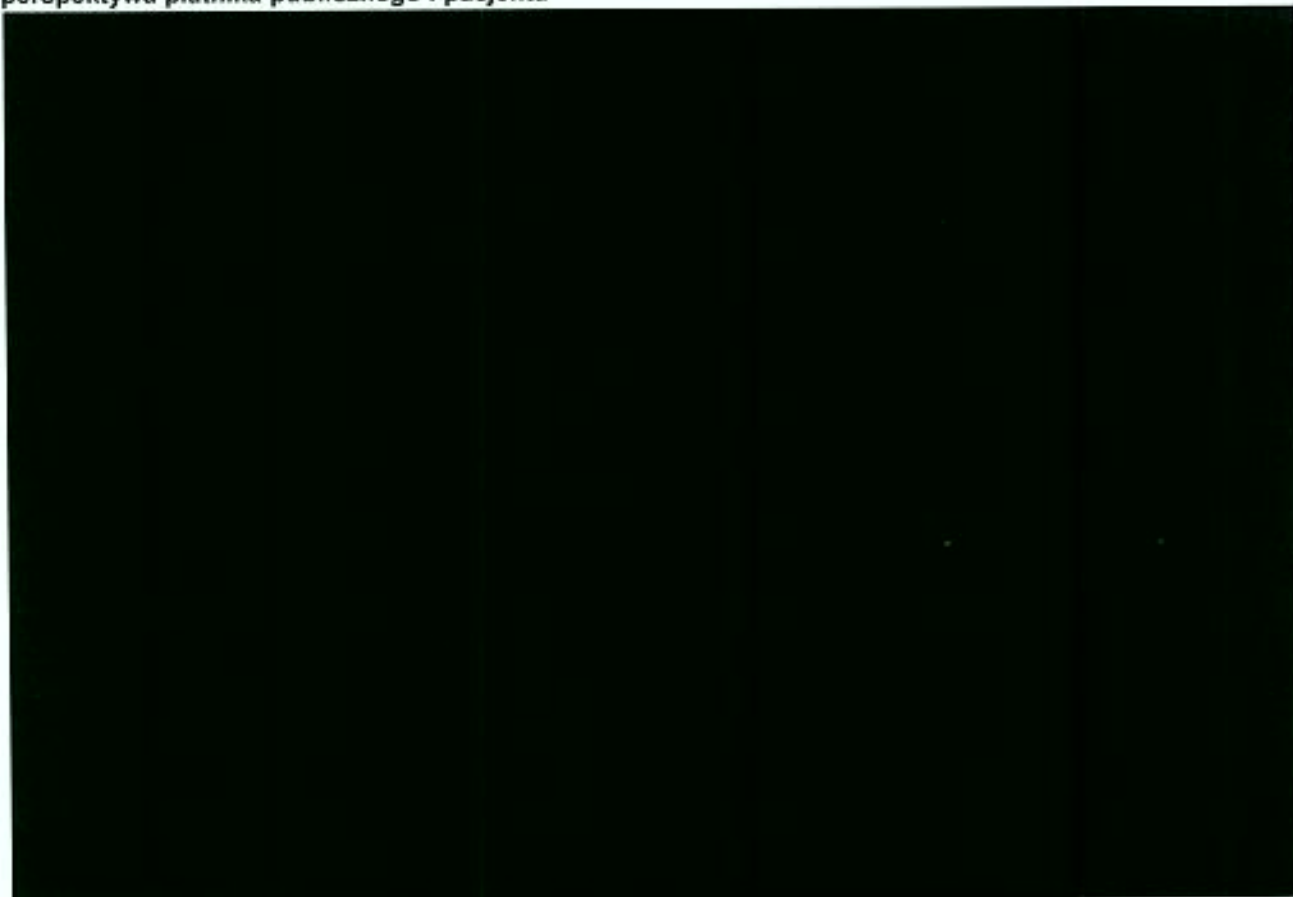
**c\_active2nd** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu

**OSL\_bsc** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

**OSL\_so** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

**TTPL\_so** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

Rysunek 11. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – ICER (PLN) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



**Variables** - Zmienne

**Incremental cost-effectiveness ratio** - Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej

**c\_active** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

**c\_active2nd** - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawanyemu aktywnemu leczeniu

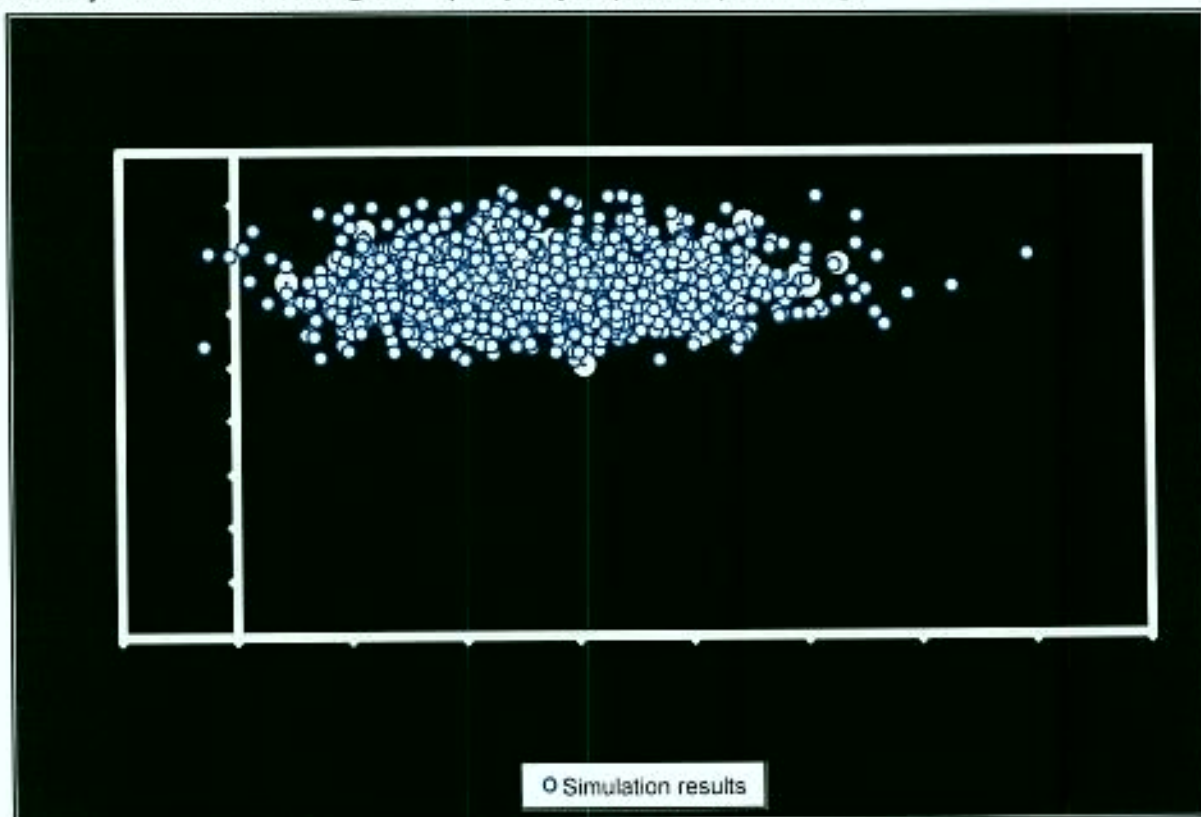
**OSL\_bsc** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

**OSL\_so** - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

**TTPL\_so** - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

Rysunki poniżej (Rysunek 12, Rysunek 13) przedstawiają zależność pomiędzy inkrementalną efektywnością (uzyskanymi LY) a kosztem inkrementalnym związanym ze stosowaniem sorafenibu zamiast BSC. Niemal wszystkie punkty zlokalizowane są w prawej górnej ćwiartce wykresu, co oznacza wyższą efektywność i wyższy koszt. Rozrzut jest znacząco większy w odniesieniu do efektywności inkrementalnej, co wskazuje na znaczny stopień niepewności oszacowania w scenariuszu podstawowym.

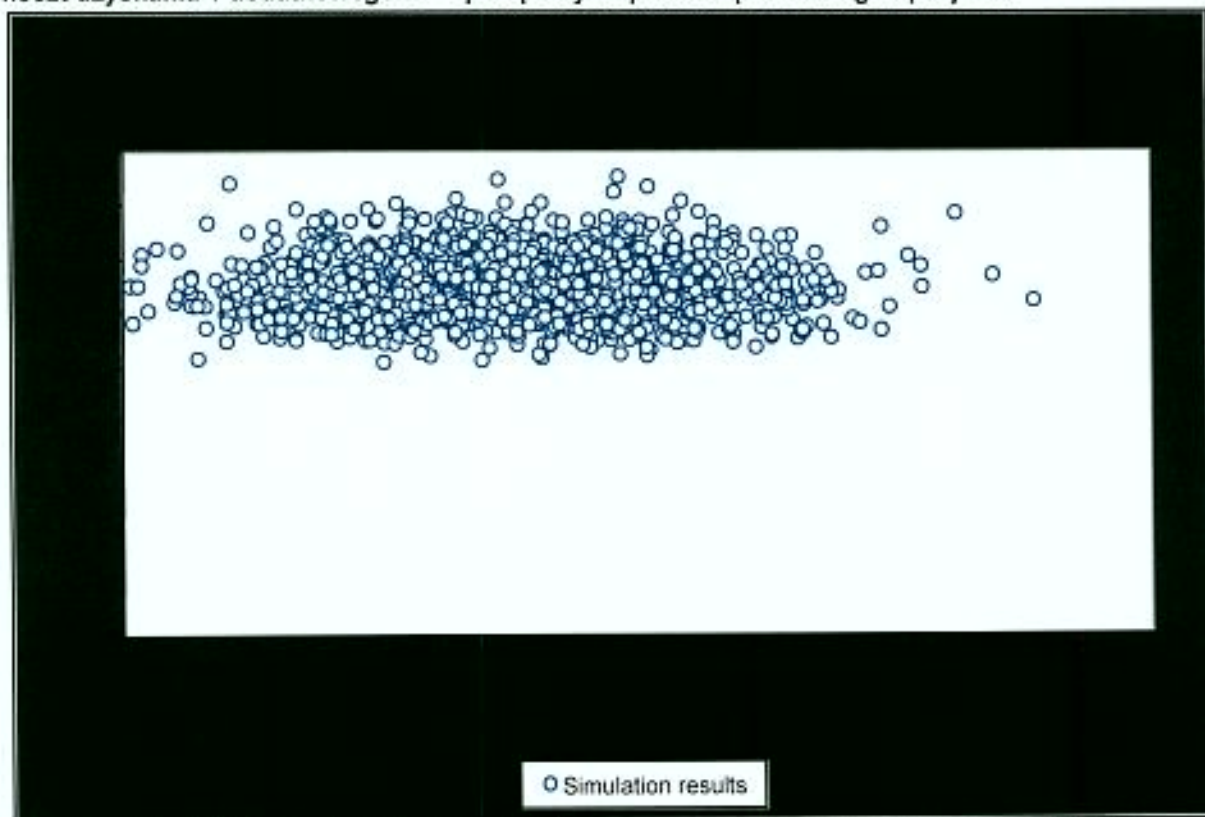
Rysunek 12. Analiza probabilistyczna – zależność koszt-efektywność; BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego



**Incremental effectiveness** - Efektywność inkrementalna  
**Incremental costs** - Koszt inkrementalny  
**Simulation results** - Wyniki symulacji



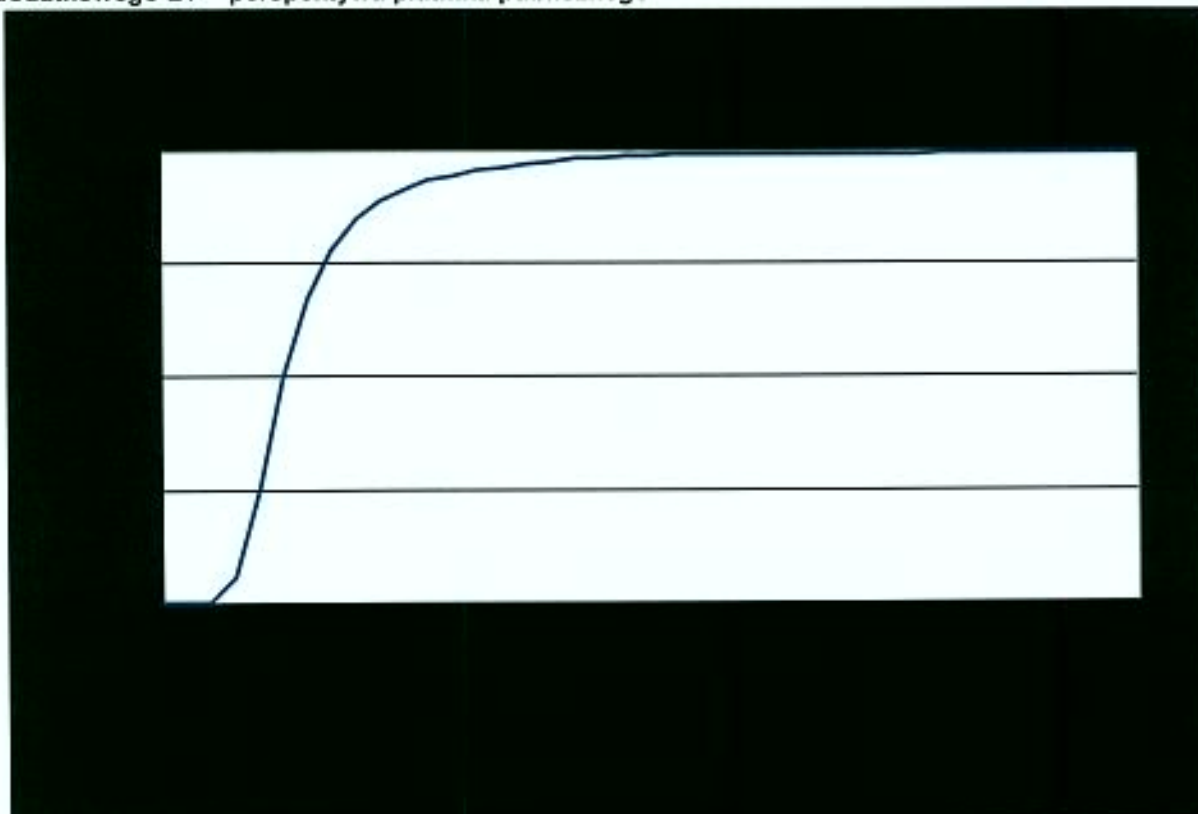
Rysunek 13. Analiza probabilistyczna – zależność koszt-efektywność; BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



**Incremental effectiveness** - Efektywność inkrementalna  
**Incremental costs** - Koszt inkrementalny  
**Simulation results** - Wyniki symulacji

Krzywa akceptowalnej efektywności kosztowej (CEAC) przedstawia odsetek symulacji, w których lek okazał się kosztowo efektywny w zależności od poziomu gotowości do zapłacenia za uzyskany dodatkowy LY. CEAC dla przeprowadzonej analizy przedstawiono na rysunkach poniżej (Rysunek 14, Rysunek 15).

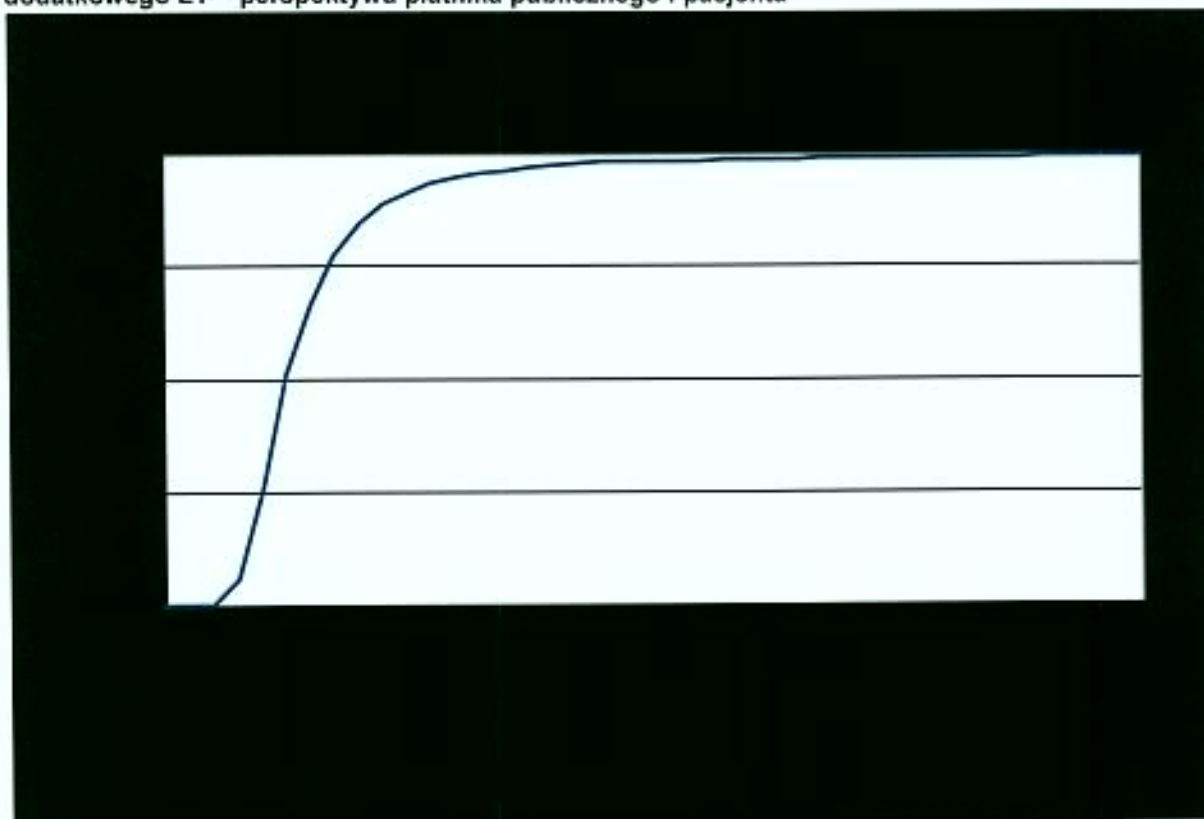
Rysunek 14. Analiza probabilistyczna – CEAC dla BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego



Value of ceiling ratio - Wartość maksymalna

Probability cost-effective - Prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej

Rysunek 15. Analiza probabilistyczna – CEAC dla BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta



Value of ceiling ratio - Wartość maksymalna

Probability cost-effective - Prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji badania SHARP w scenariuszu podstawowym obliczono, że wartość współczynnika ICER wynosi **125 384 PLN (125 386 PLN z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta)** za uzyskany 1 LY. Prawdopodobieństwo, że sorafenib stanowi kosztowo efektywną alternatywę dla BSC wynosi **84% przy 200 000 PLN i 97% przy 400 000 PLN.**

#### 7.5. Analiza scenariuszy dodatkowych

Oprócz głównej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę dla czterech dodatkowych scenariuszy: 1) przy założeniu, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach; 2) przy założeniu stopy dyskontowej równej 0% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych; 3) przy założeniu stopy dyskontowej równej 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; 4) przy założeniu stopy dyskontowej równej 5% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.



W tabelach poniżej (Tabela 15, Tabela 16) przedstawiono wyniki analizowanych scenariuszy.

**Tabela 15. Wyniki analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego**

Wynik		Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4
Efekt zdrowotny (LY)	Sorafenib	1,56	1,56	1,68	1,68	1,51
	BSC	1,04	1,04	1,10	1,10	1,02
Koszt całkowity (PLN)	Sorafenib	████	████	████	████	████
	BSC	4 298	2 987	4 323	4 298	4 298
Efekt inkrementalny (LY)		0,52	0,52	0,59	0,59	0,49
Koszt inkrementalny (PLN)		████	████	████	████	████
ICER (PLN)		████	████	████	████	████
████████████████████		████	████	████	████	████
████████████████████		████	████	████	████	████

Uwaga: scenariusz 1 zakłada, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach przejściowych; scenariusz 2: stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych; scenariusz 3: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; scenariusz 4: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

**Tabela 16. Wyniki analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta**

Wynik		Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4
Efekt zdrowotny (LY)	Sorafenib	1,56	1,56	1,68	1,68	1,51
	BSC	1,04	1,04	1,10	1,10	1,02
Koszt całkowity (PLN)	Sorafenib	████	████	████	████	████
	BSC	████	████	████	████	████
Efekt inkrementalny (LY)		0,52	0,52	0,59	0,59	0,49
Koszt inkrementalny (PLN)		████	████	████	████	████
ICER (PLN)		████	████	████	████	████
████████████████████		████	████	████	████	████
████████████████████		████	████	████	████	████

Uwaga: scenariusz 1 zakłada, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach przejściowych; scenariusz 2: stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych; scenariusz 3: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; scenariusz 4: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

W scenariuszu 1, zakładającym jednakowe koszty leczenia dla sorafenibu i BSC, wartość ICER zmienia się tylko nieznacznie. Z uwagi na różnice czasowe pomiędzy ponoszonymi kosztami a uzyskanymi efektami zmiana stopy dyskontowej wpływa na wartość współczynnika ICER, pomimo że koszt i efektywność zmieniają się w tym samym kierunku w porównaniu do scenariusza podstawowego. W przypadku scenariuszy 2 i 3 niższa stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych skutkuje obniżeniem wartości wskaźnika ICER, podczas gdy w scenariuszu 4 wyższa stopa dyskontowa skutkuje podwyższeniem wartości tego wskaźnika.

## 7.6. Dyskusja i wnioski

HCC to pierwotny nowotwór wątroby. Jako nowotwór złośliwy wiąże się z znaczną chorobowością i wysoką śmiertelnością oraz niepomyślnym rokowaniem. Aktualnie nie ma zarejestrowanych metod leczenia HCC, a u większości pacjentów leczenie ogranicza się do opieki paliatywnej.

Jeżeli pacjent z HCC nie kwalifikuje się do leczenia dającego możliwość wyleczenia (np. resekcji lub przeszczepu wątroby) ani chemoembolizacji dotętnicznej (TACE), to dla żadnego leku nie potwierdzono wpływu na wydłużenie przeżycia, a większość dostępnych metod leczenia wiąże się z częstym występowaniem działań niepożądanych obniżających jakość życia. W przypadku doksorubicyny podawanej ogólnie odpowiedź obiektywną na leczenie obserwowano w 10-15% przypadków, nie stwierdzono jednak wpływu takiego leczenia na wydłużenie przeżycia.

Ponieważ metody leczenia dostępne dla pacjentów z HCC niekwalifikujących się do TACE nie poprawiają przeżycia, nowe leki należy porównywać z najlepszym leczeniem podtrzymującym lub placebo. Pogląd taki został wyrażony przez panel ekspertów ds. HCC Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (ang. European Association for the Study of the Liver – EASL) oraz przez Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (ang. American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD), co uzasadnia dokonany w analizie wybór BSC jako komparatora.

Wobec braku aktywnego leczenia HCC stanowi istotny obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych. Sorafenib to nowy lek przeznaczony do leczenia HCC i jest to pierwsza metoda



leczenia, dla której wykazano istotną statystycznie przewagę nad BSC w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Sorafenib oferuje zatem możliwość zmniejszenia obciążenia klinicznego związanego z tą chorobą.

W niniejszej analizie ekonomicznej zastosowano model Markowa w celu oceny opłacalności sorafenibu w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z HCC (zgodnie z definicją przyjętą w badaniu SHARP) w porównaniu z BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy polskiego systemu opieki zdrowotnej; w scenariuszu podstawowym przyjęto horyzont czasowy wynoszący 14 lat. Najważniejsze dane wejściowe dotyczące efektywności zaczerpnięto z badania SHARP. Dane dotyczące zużycia zasobów opracowano na podstawie opinii ekspertów, zaś odpowiednie koszty jednostkowe – z odpowiednich źródeł publicznych. Wszystkie koszty i efekty występujące po upływie 1 roku dyskontowano przy założeniu odpowiedniej stopy dyskontowej (5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych).

W scenariuszu podstawowym wykazano wyższą efektywność sorafenibu w porównaniu z BSC wyrażoną zyskanymi latami życia (LY). Zgodnie z oczekiwaniami poprawa efektywności związana była z wyższym całkowitym kosztem leczenia. Wyliczony w modelu ogólny inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej ICER dla sorafenibu w porównaniu z BSC wyniósł w przybliżeniu [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta) za uzyskany 1 dodatkowy LY.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji badania SHARP w scenariuszu podstawowym obliczono, że wartość współczynnika ICER wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta) za uzyskany 1 LY.

[REDACTED] Największy wpływ na wyniki uzyskane w modelu miały: całkowite przeżycie w grupie sorafenibu i BSC oraz czas do wystąpienia progresji choroby w grupie sorafenibu.

Zastosowany model ma następujące ograniczenia:

- z uwagi na krótki czas trwania badania (72 tygodnie) dane dotyczące skuteczności wymagały ekstrapolacji z zastosowaniem rozkładu logarytmiczno-normalnego;



- z powodu braku dostępnych informacji dotyczących zużycia zasobów lub kosztów związanych z HCC w różnych stanach zastosowanych w modelu zasięgnięto opinii ekspertów.

Z klinicznego punktu widzenia sorafenib stanowi pierwszy i jak dotąd jedyny lek, dla którego wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie całkowitego przeżycia u pacjentów z HCC – po niepowodzeniu 75 badań klinicznych podejmowanych w okresie 30 lat.

Co istotne, wyniki dotyczące opłacalności należy interpretować w kontekście dostępnych komparatorów, tj. droższe, ale bardziej efektywne leczenie aktywne (sorafenib) w porównaniu do nieefektywnego leczenia paliatywnego (BSC). Z tej perspektywy sorafenib można uważać za opłacalny w niektórych scenariuszach, zwłaszcza biorąc pod uwagę korzyść kliniczną i poprawę stanu pacjentów. Dla pacjentów z HCC, aktualnie pozbawionych możliwości aktywnego leczenia, sorafenib stanowi możliwość poprawy w zakresie przeżycia całkowitego.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Bezwoda WR, Weaving A, Kew M, Derman DP. Combination chemotherapy of hepatocellular cancer. Comparison of adriamycin + VM 26 + 5-fluorouracil with mAMSA + VM 26 + 5-fluorouracil. *Oncology* 1987;44(4):207-9.
2. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation 1. Oxford: Oxford University Press; 2006.
3. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109(3):917-22.
4. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 1984;53(3):401-5.
5. Chung YH, Song IH, Song BC, Lee GC, Koh MS, Yoon HK, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000;88(9):1986-91.
6. CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet*. 1998;352:17-20.
7. Falkson G, Cnaan A, Simson IW, Dayal Y, Falkson H, Smith TJ, et al. A randomized phase II study of acivicin and 4'deoxydoxorubicin in patients with hepatocellular carcinoma in an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1990;13(6):510-5.
8. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG, Johnson LA, Scherman RC. Primary liver cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1984;54(6):970-7.
9. Falkson G, MacIntyre JM, Schutt AJ, Coetzer B, Johnson LA, Simson IW, et al. Neocarzinostatin versus m-AMSA or doxorubicin in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2(6):581-4.
10. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1978;42(5):2149-56.
11. GRETCH. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* 2004;40(6):1361-1369.
12. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16(2):411-7.
13. Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, Tsuboi Y, Genda T, Sugahara S, et al. Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(4):452-9.
14. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). (2009) Pharmacoeconomic Guidelines Around The World. ISPOR website [Accessed January 10, 2009]. Available from: <http://www.ispor.org/PEguidelines/countrydet.asp?c=16&t=1>
15. Lai CL, Lau JY, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17(3):389-94.
16. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62(3):479-83.
17. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
18. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31(1):54-8.
19. Llovet JN. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma-an updated analysis of randomized clinical trials. *Alimen Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1535-1547.
20. Madden MV, Krige JE, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID, et al. Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 1993;34(11):1598-600.
21. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983;51(2):206-10.
22. NHF catalogue :[www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (accessed in July 2008)
23. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26(5):1156-61.
24. Yeo W, Zee B, Leung W. A phase III study of doxorubicin versus PIAF for inoperable HCC. *J Clin Oncol*. 2004;40:26.



25. Carr BI, Carroll S, Muszbek N, et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25(11):1739–1746.
26. Muszbek N, Shah S, Carroll S, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Current medical research and opinion*. 2008; 24(12):3559–3569.
27. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 51(1):165–173.
28. Krabbe PFM, Peerenboom L, Langenhoff BS, et al. Responsiveness of the generic EQ-5D summary measure compared to the disease-specific EORTC QLQ C-30. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2004; 13(7):1247–1253.
29. Langenhoff BS, Krabbe PFM, Peerenboom L, et al. Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2006; 93(8):1007–1014.
30. Lee LJ-H, Chen C-H, Chang Y-Y, et al. An estimation of the health impact of groundwater pollution caused by dumping of chlorinated solvents. *The Science of the total environment*. 2010; 408(6):1271–1275.
31. Méndez Romero A, Wunderink W, van Os RM, et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008; 70(5):1447–1452.
32. Yeo W, Mo FKF, Koh J, et al. Quality of life is predictive of survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(7):1083–1089.
33. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *British journal of cancer*. 2008; 98(7):1166–1175.
34. Connock M, Round J, Bayliss S, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:17–21.
35. Lee LJ-H, Chen C-H, Yao G, et al. Quality of life in patients with hepatocellular carcinoma received surgical resection. *Journal of surgical oncology*. 2007; 95(1):34–39.
36. Spinzi G, Terreni N. Health-related quality of life and sorafenib. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 52(4):1523.
37. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>.
38. Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4734> (5.6.2012).
39. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669> (5.6.2012).
40. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (5.6.2012).
41. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju:



leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811> (5.6.2012).

42. Zarządzenie Nr63/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3909> (5.6.2012).
43. Wytyczne przeprowadzenia oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2010
44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.1.2012).
45. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007—2009. <http://monitorpolski.gov.pl/MP/2011/s/99/1003/1> (16.1.2012).
46. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Załącznik A: PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEJŚCIA

Tabela 17. Czas do wystąpienia progresji choroby – według oceny badacza

Miesiące	Progresja		Miesiące	Progresja	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
0	1.00	1.00	49	0.00	0.01
1	0.92	0.93	50	0.00	0.01
2	0.70	0.77	51	0.00	0.01
3	0.51	0.63	52	0.00	0.01
4	0.37	0.51	53	0.00	0.00
5	0.27	0.42	54	0.00	0.00
6	0.20	0.35	55	0.00	0.00
7	0.15	0.30	56	0.00	0.00
8	0.11	0.25	57	0.00	0.00
9	0.09	0.21	58	0.00	0.00
10	0.07	0.18	59	0.00	0.00
11	0.05	0.16	60	0.00	0.00
12	0.04	0.14	61	0.00	0.00
13	0.04	0.12	62	0.00	0.00
14	0.03	0.11	63	0.00	0.00
15	0.02	0.10	64	0.00	0.00
16	0.02	0.08	65	0.00	0.00
17	0.02	0.08	66	0.00	0.00
18	0.01	0.07	67	0.00	0.00
19	0.01	0.06	68	0.00	0.00
20	0.01	0.05	69	0.00	0.00
21	0.01	0.05	70	0.00	0.00
22	0.01	0.04	71	0.00	0.00
23	0.01	0.04	72	0.00	0.00
24	0.01	0.04	73	0.00	0.00
25	0.00	0.03	74	0.00	0.00
26	0.00	0.03	75	0.00	0.00
27	0.00	0.03	76	0.00	0.00
28	0.00	0.03	77	0.00	0.00
29	0.00	0.02	78	0.00	0.00
30	0.00	0.02	79	0.00	0.00
31	0.00	0.02	80	0.00	0.00
32	0.00	0.02	81	0.00	0.00

Miesiāce	Progresja		Miesiāce	Progresja	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
33	0.00	0.02	82	0.00	0.00
34	0.00	0.02	83	0.00	0.00
35	0.00	0.01	84	0.00	0.00
36	0.00	0.01	85	0.00	0.00
37	0.00	0.01	86	0.00	0.00
38	0.00	0.01	87	0.00	0.00
39	0.00	0.01	88	0.00	0.00
40	0.00	0.01	89	0.00	0.00
41	0.00	0.01	90	0.00	0.00
42	0.00	0.01	91	0.00	0.00
43	0.00	0.01	92	0.00	0.00
44	0.00	0.01	93	0.00	0.00
45	0.00	0.01	94	0.00	0.00
46	0.00	0.01	95	0.00	0.00
47	0.00	0.01	96	0.00	0.00
48	0.00	0.01	97	0.00	0.00
98	0.00	0.00	149	0.00	0.00
99	0.00	0.00	150	0.00	0.00
100	0.00	0.00	151	0.00	0.00
101	0.00	0.00	152	0.00	0.00
102	0.00	0.00	153	0.00	0.00
103	0.00	0.00	154	0.00	0.00
104	0.00	0.00	155	0.00	0.00
105	0.00	0.00	156	0.00	0.00
106	0.00	0.00	157	0.00	0.00
107	0.00	0.00	158	0.00	0.00
108	0.00	0.00	159	0.00	0.00
109	0.00	0.00	160	0.00	0.00
110	0.00	0.00	161	0.00	0.00
111	0.00	0.00	162	0.00	0.00
112	0.00	0.00	163	0.00	0.00
113	0.00	0.00	164	0.00	0.00
114	0.00	0.00	165	0.00	0.00
115	0.00	0.00	166	0.00	0.00
116	0.00	0.00	167	0.00	0.00
117	0.00	0.00	168	0.00	0.00
118	0.00	0.00	169	0.00	0.00
119	0.00	0.00	170	0.00	0.00



Miesiące	Progresja		Miesiące	Progresja	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
120	0.00	0.00	171	0.00	0.00
121	0.00	0.00	172	0.00	0.00
122	0.00	0.00	173	0.00	0.00
123	0.00	0.00			
124	0.00	0.00			
125	0.00	0.00			
126	0.00	0.00			
127	0.00	0.00			
128	0.00	0.00			
129	0.00	0.00			
130	0.00	0.00			
131	0.00	0.00			
132	0.00	0.00			
133	0.00	0.00			
134	0.00	0.00			
135	0.00	0.00			
136	0.00	0.00			
137	0.00	0.00			
138	0.00	0.00			
139	0.00	0.00			
140	0.00	0.00			
141	0.00	0.00			
142	0.00	0.00			
143	0.00	0.00			
144	0.00	0.00			
145	0.00	0.00			
146	0.00	0.00			
147	0.00	0.00			
148	0.00	0.00			

Tabela 18. Oczekiwane przeżycie całkowite

Miesiące	Przeżycie całkowite		Miesiące	Przeżycie całkowite	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
0	1.00	1.00	51	0.03	0.09
1	0.98	0.98	52	0.03	0.09
2	0.91	0.93	53	0.03	0.08
3	0.83	0.87	54	0.03	0.08
4	0.75	0.81	55	0.03	0.08

Miesiące	Przeżycie całkowite		Miesiące	Przeżycie całkowite	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
5	0.67	0.75	56	0.03	0.08
6	0.61	0.70	57	0.03	0.07
7	0.55	0.65	58	0.02	0.07
8	0.49	0.61	59	0.02	0.07
9	0.45	0.57	60	0.02	0.07
10	0.41	0.53	61	0.02	0.07
11	0.37	0.50	62	0.02	0.06
12	0.34	0.47	63	0.02	0.06
13	0.31	0.44	64	0.02	0.06
14	0.29	0.41	65	0.02	0.06
15	0.26	0.39	66	0.02	0.06
16	0.24	0.37	67	0.02	0.06
17	0.22	0.35	68	0.02	0.06
18	0.21	0.33	69	0.02	0.05
19	0.19	0.31	70	0.02	0.05
20	0.18	0.30	71	0.02	0.05
21	0.17	0.28	72	0.01	0.05
22	0.16	0.27	73	0.01	0.05
23	0.15	0.26	74	0.01	0.05
24	0.14	0.25	75	0.01	0.05
25	0.13	0.23	76	0.01	0.05
26	0.12	0.22	77	0.01	0.04
27	0.11	0.21	78	0.01	0.04
28	0.11	0.21	79	0.01	0.04
29	0.10	0.20	80	0.01	0.04
30	0.09	0.19	81	0.01	0.04
31	0.09	0.18	82	0.01	0.04
32	0.08	0.17	83	0.01	0.04
33	0.08	0.17	84	0.01	0.04
34	0.08	0.16	85	0.01	0.04
35	0.07	0.15	86	0.01	0.04
36	0.07	0.15	87	0.01	0.04
37	0.06	0.14	88	0.01	0.03
38	0.06	0.14	89	0.01	0.03
39	0.06	0.13	90	0.01	0.03
40	0.06	0.13	91	0.01	0.03
41	0.05	0.12	92	0.01	0.03
42	0.05	0.12	93	0.01	0.03

Miesiące	Przeżycie całkowite		Miesiące	Przeżycie całkowite	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
43	0.05	0.12	94	0.01	0.03
44	0.05	0.11	95	0.01	0.03
45	0.04	0.11	96	0.01	0.03
46	0.04	0.10	97	0.01	0.03
47	0.04	0.10	98	0.01	0.03
48	0.04	0.10	99	0.01	0.03
49	0.04	0.10	100	0.01	0.03
50	0.03	0.09	101	0.01	0.03
102	0.01	0.03	152	0.00	0.01
103	0.01	0.03	153	0.00	0.01
104	0.01	0.02	154	0.00	0.01
105	0.01	0.02	155	0.00	0.01
106	0.01	0.02	156	0.00	0.01
107	0.01	0.02	157	0.00	0.01
108	0.01	0.02	158	0.00	0.01
109	0.00	0.02	159	0.00	0.01
110	0.00	0.02	160	0.00	0.01
111	0.00	0.02	161	0.00	0.01
112	0.00	0.02	162	0.00	0.01
113	0.00	0.02	163	0.00	0.01
114	0.00	0.02	164	0.00	0.01
115	0.00	0.02	165	0.00	0.01
116	0.00	0.02	166	0.00	0.01
117	0.00	0.02	167	0.00	0.01
118	0.00	0.02	168	0.00	0.01
119	0.00	0.02	169	0.00	0.01
120	0.00	0.02	170	0.00	0.01
121	0.00	0.02	171	0.00	0.01
122	0.00	0.02	172	0.00	0.01
123	0.00	0.02	173	0.00	0.01
124	0.00	0.02			
125	0.00	0.02			
126	0.00	0.02			
127	0.00	0.02			
128	0.00	0.02			
129	0.00	0.02			
130	0.00	0.02			
131	0.00	0.02			



Miesiące	Przeżycie całkowite		Miesiące	Przeżycie całkowite	
	BSC	Sorafenib		BSC	Sorafenib
132	0.00	0.01			
133	0.00	0.01			
134	0.00	0.01			
135	0.00	0.01			
136	0.00	0.01			
137	0.00	0.01			
138	0.00	0.01			
139	0.00	0.01			
140	0.00	0.01			
141	0.00	0.01			
142	0.00	0.01			
143	0.00	0.01			
144	0.00	0.01			
145	0.00	0.01			
146	0.00	0.01			
147	0.00	0.01			
148	0.00	0.01			
149	0.00	0.01			
150	0.00	0.01			
151	0.00	0.01			

## 9.2. ZAŁĄCZNIK B: DOPASOWANIE ROZKŁADU DANYCH

Zgodnie z kryteriami Akaike (ang. Akaike information criteria – AIC) rozkład logarytmicznie-normalny zapewnia znacząco lepsze dopasowanie niż rozkład Weibulla, logarytmicznie logistyczny, wykładniczy lub Gompertza w podgrupie sorafenibu oraz równie dobre dopasowanie jak rozkład logarytmicznie logistyczny w podgrupie placebo.

Tabela 19. Czas do zgonu – podgrupa sorafenibu

Model	Obs	ll(null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Weibulla	299	-321,8051	-321,8051	2	647,6102	655,0111
Logarytmicznie logistyczny	299	-	-320,9007	2	645,8013	653,2022
Logarytmicznie normalny	299	-	-320,1123	2	<b>644,2247</b>	651,6256
Wykładniczy	299	-327,7124	-327,7124	1	657,4247	661,1252
Gompertza	299	-	-324,8121	2	653,6242	661,0251

Tabela 20. Czas do zgonu – podgrupa placebo

Model	Obs	ll(null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Weibulla	303	-348,8566	-348,8566	2	701,7132	709,1407
Logarytmicznie logistyczny	303	-	-345,4131	2	694,8262	
Logarytmicznie normalny	303	-	-345,5993	2	<b>695,1986</b>	702,626
Wykładniczy	303	-358,9801	-358,9801	1	719,9602	723,674
Gompertza	303	-	-354,9495	2	713,899	721,3264

Tabela 21. Czas do wystąpienia progresji choroby – podgrupa sorafenibu

Model	Obs	ll(null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Weibulla	299	-344,2446	-344,2446	2	692,4892	699,8901
Logarytmicznie logistyczny	299	-	-327,9268	2	659,8535	667,2544
Logarytmicznie normalny	299	-	-322,5967	2	<b>649,1934</b>	656,5943
Wykładniczy	299	-347,3507	-347,3507	1	696,7014	700,4019
Gompertza	299	-	-346,9148	2	697,8296	705,2305

Tabela 22. Czas do wystąpienia progresji choroby – podgrupa placebo

Model	Obs	ll(null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Weibulla	303	-343,2795	-343,2795	2	690,559	697,9865
Logarytmicznie logistyczny	303	-	-317,5344	2	639,0688	646,4962
Logarytmicznie normalny	303	-	-313,0367	2	<b>630,0734</b>	637,5009
Wykładniczy	303	-354,2284	-354,2284	1	710,4567	714,1704
Gompertza	303	-	-353,8985	2	711,797	719,2245



### 9.3. ZAŁĄCZNIK C: KWESTIONARIUSZ DLA LEKARZY

## ZUŻYCIE ZASOBÓW ZWIĄZANE Z LECZENIEM PACJENTÓW Z RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM

### WPROWADZENIE

**Cel niniejszej ankiety:** Uzyskanie danych o zużyciu zasobów w związku z leczeniem pacjentów z nieuleczalnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. hepatocellular carcinoma – HCC) w Polsce. Informacje te posłużą do opracowania modelu ekonomiczno-zdrowotnego przeznaczonego do oceny schematów leczenia zaawansowanego HCC.

**Pacjenci:** Kwestionariusz ma obejmować pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym niezależnie od jego etiologii. Prosimy o uwzględnienie pacjentów spełniających następujące kryteria włączenia/wyłączenia (tj. pacjentów podobnych do uczestników badania SHARP):

- mężczyźni i kobiety w wieku > 18 lat;
- oczekiwany czas przeżycia co najmniej 12 tygodni;
- zaawansowany HCC (potwierdzony histologicznie lub cytologicznie);
- obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej niepoddanej wcześniej leczeniu miejscowemu (np. leczeniu chirurgicznemu, radioterapii, podawaniu leków do tętnicy wątrobowej, chemoembolizacji, ablacji prądem o wysokiej częstotliwości, przezskórnemu wstrzyknięciu etanolu lub krioablacji);
- stan ogólny 0, 1 lub 2 w skali ECOG;
- wydolność wątroby – stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh.

Należy wykluczyć pacjentów z:

- niewydolnością nerek wymagającą hemodializy lub dializy otrzewnowej;
- chorobą serca w wywiadzie: zastoinową niewydolnością serca, arytmia, niekontrolowanym nadciśnieniem, zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- aktywnym zakażeniem o poważnym znaczeniu klinicznym (> stopnia 2);
- rozpoznanym zakażeniem wirusem HIV;
- rozpoznanym guzem ośrodkowego układu nerwowego (także przerzutowym).

Zdajemy sobie sprawę, że z uwagi na indywidualizację leczenia określenie typowego pacjenta może być trudne. Prosimy jednak o dokonanie ocen w oparciu o własne doświadczenie.

### Jak wypełnić kwestionariusz:

- Proszę przejrzeć kwestionariusz przed rozmową telefoniczną. Proszę przygotować odpowiedzi na jak najwięcej pytań, aby ułatwić rozmowę przez telefon. Niektóre pytania dotyczą świadczeń osobistych lub socjalnych, udzielenie odpowiedzi może zatem wymagać konsultacji z odpowiednim członkiem zespołu wielodyscyplinarnego (np. wyspecjalizowanej pielęgniarki, pracownika socjalnego).
- Wszystkie pytania dotyczą Państwa osobistej praktyki, NIE praktyki ogólnie przyjętej w Polsce.
- Proszę podać najlepszą ocenę (zakres ocen), jakiej są Państwo w stanie dokonać.



- Rozmowa powinna zająć mniej niż jedną godzinę. Prosimy o zaplanowanie dostatecznej ilości czasu na nieprzerwaną rozmowę.

Wszelkie dodatkowe uwagi ze strony Państwa dotyczące zagadnień poruszonych w kwestionariuszu będą mile widziane.

**Dziękujemy**

## I. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

Chcielibyśmy uzyskać ogólną charakterystykę pacjentów leczonych w Państwa ośrodku.

**Ilu pacjentów OGÓŁEM z rozpoznanym rakiem wątrobowokomórkowym jest leczonych w Państwa ośrodku?**

**Ilu pacjentów z ZAAWANSOWANYM rakiem wątrobowokomórkowym jest leczonych w Państwa ośrodku?**

Tabela 23. Populacja pacjentów

Opis pacjenta	Odsetek całkowitej liczby pacjentów z zaawansowanym HCC w Państwa ośrodku
Choroba stabilna, leczony sorafenibem	
Choroba stabilna, inne aktywne leczenie	
Choroba stabilna, leczenie paliatywne	
Progresja choroby, leczony sorafenibem	
Progresja choroby, inne aktywne leczenie	
Progresja choroby, leczenie paliatywne (w tym pacjenci przeniesieni spod Państwa bezpośredniej opieki)	

## II. METODY LECZENIA HCC

Chcielibyśmy się dowiedzieć, jakie metody są w Państwa ocenie stosowane w leczeniu pacjentów z HCC. Proszę zaznaczyć, czy Państwo osobiście stosują daną metodę.

Tabela 24. Metody leczenia HCC – BEZ PROGRESJI

Metoda leczenia	Odsetek pacjentów bez progresji choroby leczonych tą metodą w Państwa ośrodku	Przeciętna dawka	Czas trwania leczenia	Czas pracy pielęgniarki przy pojedynczym zastosowaniu leczenia
Dokсорubicyna				
Sorafenib				
Leczenie miejscowe (proszę określić)				
Inne (proszę określić)				
Bez aktywnego leczenia (BSC)				

Tabela 25. Metody leczenia HCC – PROGRESJA CHOROBY

Metoda leczenia	Odsetek pacjentów z progresją choroby leczonych tą metodą w Państwa ośrodku	Przeciętna dawka	Czas trwania leczenia	Czas pracy pielęgniarki przy pojedynczym zastosowaniu leczenia
Dokсорubicyna				
Sorafenib				
Leczenie miejscowe (proszę określić)				
Inne (proszę określić)				
Bez aktywnego leczenia (BSC)				



Czy zgadzają się Państwo z następującym zdaniem dotyczącym porównania leczenia sorafenibem z opieką paliatywną?

„Jeśli pominąć zdarzenia niepożądane, zużycie zasobów dla sorafenibu i opieki paliatywnej jest takie samo zarówno w przypadku choroby stabilnej, jak i w przypadku progresji choroby.”

Tak  Jeżeli tak, proszę zignorować kolumnę „Sorafenib” w poniższych tabelach.

Nie  Jeżeli nie, proszę wypełnić ankietę jak poniżej.

### III. PERSONEL MEDYCZNY – WIZYTY I KONSULTACJE

Jak często pacjent (należący do populacji opisanej we wprowadzeniu) ze **stabilną chorobą** jest konsultowany przez następujące osoby?

Tabela 26. Wizyty i konsultacje personelu medycznego – stabilna choroba

Wizyty i konsultacje	Liczba u pacjenta ze <b>STABILNA CHOROBA</b> w miesiącu		
	Leczenie sorafenibem	Standardowe aktywne leczenie	Najlepsze leczenie podtrzymujące
<b>W szpitalu:</b>			
<input type="checkbox"/> Konsultacja onkologa			
<input type="checkbox"/> Konsultacja hepatologa			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja pielęgniarki specjalistycznej			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja innej osoby (proszę określić)			
<b>Opieka pozaszpitalna:</b>			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja specjalisty leczenia bólu			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja lekarza pierwszego kontaktu			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja pielęgniarki środowiskowej			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja zespołu opieki paliatywnej (skład?)			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja innej osoby (proszę określić)			

Jak często pacjent z progresją HCC otrzymujący standardowe leczenie jest konsultowany przez następujące osoby?

Tabela 27. Wizyty i konsultacje personelu medycznego – progresja choroby

Wizyty i konsultacje	Liczba u pacjenta z PROGRESJĄ CHOROBY w miesiącu		
	Leczenie sorafenibem	Standardowe aktywne leczenie	Najlepsze leczenie podtrzymujące
<b>W szpitalu:</b>			
<input type="checkbox"/> Konsultacja onkologa			
<input type="checkbox"/> Konsultacja hepatologa			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja pielęgniarki specjalistycznej			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja innej osoby (proszę określić)			
<b>Opieka pozaszpitalna:</b>			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja specjalisty leczenia bólu			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja lekarza pierwszego kontaktu			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja pielęgniarki środowiskowej			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja zespołu opieki paliatywnej (skład?)			
<input type="checkbox"/> Wizyta/ konsultacja innej osoby (proszę określić)			

#### IV. MONITOROWANIE I DALSZA OBSERWACJA PACJENTÓW

Jakie badania diagnostyczne są wykonywane w celu monitorowania stanu (np. wykrycia progresji) u pacjentów ze STABILNYM HCC?

Tabela 28. Procedury diagnostyczne – stabilna choroba

Badania diagnostyczne	Odsetek pacjentów ze stabilną chorobą leczonych w Państwie ośrodku, u których stosowana jest ta procedura	Liczba wykonań w miesiącu
<b>Badania obrazowe</b>		
TK jamy brzusznej		
MRI jamy brzusznej		
USG jamy brzusznej		
Angiografia		
Inne (proszę określić)		
<b>Badania laboratoryjne</b>		
Biopsja wątroby		
Poziom alfa-fetoproteiny (AFP)		
Próby wątrobowe		
INR		
Morfologia krwi (pełna)		
Poziom wapnia (Ca <sup>++</sup> )		
Glukoza		
Panel badań metabolicznych		
Inne (proszę określić)		



**Jakie badania diagnostyczne są wykonywane w celu MONITOROWANIA progresji u pacjentów z PROGRESJĄ HCC?**

**Tabela 29. Procedury diagnostyczne – progresja choroby**

<b>Badania diagnostyczne</b>	<b>Odsetek pacjentów z progresją choroby leczonych w Państwa ośrodku, u których stosowana jest ta procedura</b>	<b>Liczba wykonań w miesiącu</b>
<b>Badania obrazowe</b>		
TK jamy brzusznej		
MRI jamy brzusznej		
USG jamy brzusznej		
Angiografia		
Inne (proszę określić)		
<b>Badania laboratoryjne</b>		
Biopsja wątroby		
Poziom alfa-fetoproteiny (AFP)		
Próby wątrobowe		
INR		
Morfologia krwi (pełna)		
Poziom wapnia (Ca <sup>++</sup> )		
Glukoza		
Panel badań metabolicznych		
Inne (proszę określić)		

## V. KOSZTY OPIEKI SZPITALNEJ

Tabela 30. Zużycie zasobów w opiece stacjonarnej i ambulatoryjnej związane z leczeniem pacjentów z HCC (bez uwzględnienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem)

	Odsetek pacjentów z HCC wymagających hospitalizacji w jednym roku (przeciętnie)	Liczba hospitalizacji rocznie	Najczęstsze przyczyny hospitalizacji (np. embolizacja)		Przeciętny czas hospitalizacji (zakres)		Odsetek pacjentów przyjętych przez SOR	Liczba wizyt specjalistycznych związanych ze zdarzeniem w okresie obserwacji		Liczba wizyt lekarza pierwszego kontaktu związanych ze zdarzeniem	Liczba wizyt pielęgniarki związanych ze zdarzeniem
			Przyczyna	%	OIOM	Oddział ogólny		Onkolog	Hepatolog		
Choroba stabilna, pacjent leczony sorafenibem											
Choroba stabilna, standardowe aktywne leczenie											
Choroba stabilna, BSC											
Progresja choroby, pacjent leczony sorafenibem											
Progresja choroby, standardowe aktywne leczenie											
Progresja choroby, BSC											

## VI. DODATKOWE ZUŻYCIE ZASOBÓW W ZWIĄZKU Z PROGRESJĄ CHOROBY

Czy progresja choroby powoduje wykonanie dodatkowych badań lub procedur w porównaniu do rutynowej obserwacji pacjenta omawianej w poprzednim rozdziale?

TAK NIE

Jeżeli tak, proszę określić częstość ich wykonywania w tabeli poniżej.

Tabela 31. Dodatkowe zużycie zasobów związane z progresją choroby

Badania diagnostyczne	Odsetek pacjentów ze stabilną chorobą leczonych w Państwowym ośrodku, u których stosowana jest ta procedura	Liczba wykonań w miesiącu
<b>Badania obrazowe</b>		
TK jamy brzusznej		
MRI jamy brzusznej		
USG jamy brzusznej		
Angiografia		
Inne (proszę określić)		
<b>Badania laboratoryjne</b>		
Biopsja wątroby		
Poziom alfa-fetoproteiny (AFP)		
Próby wątrobowe		
INR		
Morfologia krwi (pełna)		
Poziom wapnia (Ca <sup>2+</sup> )		
Glukoza		
Panel badań metabolicznych		
Inne (proszę określić)		



## VII ZUŻYCIE ZASOBÓW NA SKUTEK ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z AKTYWNYM LECZENIEM HCC

Chcielibyśmy dowiedzieć się, jak są leczone pewne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem HCC, niezależnie od ich częstości występowania. Proszę określić, jak postępowałby Państwo w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych. Proszę podać odsetek pacjentów, którzy z powodu zdarzenia niepożądanego wymagałoby hospitalizacji, wizyty lekarza pierwszego kontaktu, podania leku itd.

Tabela 32. Leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem HCC

ZDARZENIE NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z LECZENIEM HCC	Odsetek pacjentów z AE hospitalizowanych z jego powodu	Śr. czas hospitalizacji (dni)	Odsetek pacjentów leczonych ambulatoryjnie	Śr. liczba ambulatoryjnych wizyt związanych z AE na 1 pacjenta	Śr. liczba wizyt lekarza i kontaktu związanych z AE na 1 pacjenta	Badania/procedury (proszę określić)	Leki/ inne leczenie (proszę określić dawkę i czas leczenia)
Zmęczenie							
Spadek masy ciała							
Biegunka							
Nudności/wymioty							
Ból brzucha							
Lysienie							
Wysypka							
Zespół dionówopodszwowy							
Nadciśnienie							

## VIII. ŚWIADCZENIA OSOBISTE I SPOŁECZNE

Jeżeli nie mają Państwo pewności co do poniższych świadczeń, proszę skonsultować się z odpowiednim członkiem zespołu wielodyscyplinarnego.

Tabela 33. Inne świadczenia

Stan pacjenta	Zapotrzebowanie na świadczenia osobiste i społeczne:	Odsetek pacjentów otrzymujących świadczenie	Ilość zużywana (we właściwych jednostkach)	Procent świadczeń pokrywanych przez opiekę społeczną
<b>PRZYKŁAD:</b>	<i>Opieka dzienna</i>	20%	<i>20 dni w miesiącu</i>	100%
	<i>Opieka domowa</i>	10%	<i>Dwa razy w tygodniu</i>	20%
Choroba stabilna, leczony sorafenibem	Opieka całodobowa			
	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Inne (proszę określić)			
Choroba stabilna, standardowe aktywne leczenie	Opieka całodobowa			
	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Inne (proszę określić)			
Choroba stabilna, BSC	Opieka całodobowa			
	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Inne (proszę określić)			
Progresa choroby, pacjent leczony sorafenibem	Opieka całodobowa			
	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Opieka hospicyjna			
	Inne (proszę określić)			
Progresa choroby,	Opieka całodobowa			

Stan pacjenta	Zapotrzebowanie na świadczenia osobiste i społeczne:	Odsetek pacjentów otrzymujących świadczenie	Ilość zużywana (we właściwych jednostkach)	Procent świadczeń pokrywanych przez opiekę społeczną
standardowe aktywne leczenie	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Opieka hospicyjna			
	Inne (proszę określić)			
Progresja choroby, BSC	Opieka całodobowa			
	Opieka dzienna			
	Opieka domowa			
	Opieka hospicyjna			
	Inne (proszę określić)			

**Dziękujemy za poświęcony czas i udzielenie nam cennych informacji!**



## 9.4. ZAŁĄCZNIK D: ZUŻYCIE ZASOBÓW

### 1. Najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne) jako postępowanie pierwszego rzutu. Najlepsze leczenie podtrzymujące – bez progresji.

Tabela 34. Monitorowanie – BSC

Zużycie zasobów	Średnio
Ambulatoryjna opieka onkologiczna	1
Wizyta pielęgniarki	1

### 2. Rutynowa opieka nad pacjentem podczas aktywnego leczenia dającego korzyść kliniczną

Tabela 35. Monitorowanie pacjenta

Zużycie zasobów	Średnio
Wizyta ambulatoryjna związana z realizacją programu	1
Koszty diagnostyki w ramach programu (na miesiąc)	1
Wizyta pielęgniarki	1

### 3. Progresja

Tabela 36. Diagnostyka jednego epizodu (w okresie jednego miesiąca)

Zużycie zasobów	Średnio
Przewlekła choroba wątroby z powikłaniami	1
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna	1
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu)	1

### 4. Progresja podczas kontynuacji leczenia

Tabela 37. Monitorowanie pacjenta (miesięcznie)

Zużycie zasobów	Średnio
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna	1
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu)	0,33
Wizyta pielęgniarki	1

**Tabela 38. Hospitalizacja (rocznie)**

<b>Zużycie zasobów</b>	<b>Średnio</b>
Przewlekła choroba wątroby z powikłaniami	2
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna	5
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu)	2

## 9.5. ZAŁĄCZNIK E: KOSZTY JEDNOSTKOWE (2012)

Wszystkie koszty jednostkowe zaczerpnięto z katalogów NFZ (w oparciu o odpowiednie zarządzenia prezesa NFZ [38-42], Informator o Umowach NFZ [46] oraz obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczące leków refundowanych [37]).

### 1. Najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne) jako postępowanie pierwszego rzutu. Najlepsze leczenie podtrzymujące – bez progresji.

Tabela 39. Monitorowanie – BSC

Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Ambulatoryjna opieka onkologiczna	5.01.01.1240002	7,00	9,97 PLN	69,79 PLN
Wizyta pielęgniarki	2.2	x	x	2,22* PLN

\*wartość ryczałtu po przeliczeniu na jedną wizytę

### 2. Rutynowa opieka nad pacjentem podczas aktywnego leczenia dającego korzyść kliniczną

Tabela 40. Monitorowanie pacjenta

Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Wizyta ambulatoryjna związana z realizacją programu	5.08.06.0000004	2	52,00 PLN	104,00 PLN
Koszty diagnostyki w ramach programu (na miesiąc)	x	3,19	52,00 PLN	166,05 PLN
Wizyta pielęgniarki	2.2	x	x	2,22* PLN

\*wartość ryczałtu po przeliczeniu na jedną wizytę

### 3. Progresja

Tabela 41. Diagnostyka jednego epizodu (w okresie jednego miesiąca)

Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Przewlekła choroba wątroby z powikłaniami	5.51.01.0007017	98,00	52,00 PLN	5 096,00 PLN



Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna	5.01.01.1240002	7,00	9,97 PLN	69,79 PLN
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu)	5.03.00.0000073	65,00	8,66 PLN	563,19 PLN

#### 4. Progresa podczas kontynuacji leczenia

Tabela 42. Monitorowanie pacjenta (miesięcznie)

Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna	5.01.01.1240002	7,00	9,97 PLN	69,79 PLN
Badanie obrazowe wielofazowe z kontrastem – dwie lub więcej okolic anatomicznych (badanie przed i po podaniu kontrastu)	5.03.00.0000073	65,00	8,66 PLN	563,19 PLN
Wizyta pielęgniarki	2.2	x	x	2,22* PLN

\*wartość ryczałtu po przeliczeniu na jedną wizytę

Tabela 43. Hospitalizacja (rocznie)

Zużycie zasobów	Kod produktu	Wartość punktowa [38-42]	Cena za punkt [46]	Koszt jednostkowy
Przewlekła choroba wątroby z powikłaniami (2 hospitalizacje)	5.51.01.0007017	98,00	52,00 PLN	10 192,00 PLN
Intensywna opieka medyczna (5 dni opieki na oddziale intensywnej terapii)	5.53.01.0003044	60,99	51,95 PLN	15 841,37 PLN
Ambulatoryjna wizyta onkologiczna (2 wizyty)	5.01.01.1240002	7,00	9,97 PLN	139,58 PLN

## 9.6. ZAŁĄCZNIK F: CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI

Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – badanie SHARP

Parametr	Zakres	Wartość	BSC (N = 303)	Sorafenib (N = 299)	Ogółem (N = 602)
Obszar** (p = 0,685)	Europa	N (%)	263 (86,8%)	263 (88,0%)	526 (87,4%)
	Ameryka Północna	N (%)	29 (9,6%)	27 (9,0%)	56 (9,3%)
	Ameryka Południowa	N (%)	11 (3,6%)	9 (3,0%)	20 (3,3%)
Rasa (p = 0,327)	Biali	N (%)	273 (90,1%)	261 (87,3%)	534 (88,7%)
	Murzyni	N (%)	4 (1,3%)	9 (3,0%)	13 (2,2%)
	Azjaci	N (%)	24 (7,9%)	24 (8,0%)	48 (8,0%)
	Latynosi	N (%)	2 (0,7%)	5 (1,7%)	7 (1,2%)
Wiek w chwili włączenia do badania (p = 0,114)	(lata)	N	303	299	602
		Średnia	66,3	64,9	65,6
		STD	10,2	11,2	10,7
		Mediana	68,0	67,0	67,0
Grupa wiekowa (p = 0,142)	< 65 lat	N (%)	108 (35,6%)	124 (41,5%)	232 (38,5%)
	≥ 65 lat	N (%)	195 (64,4%)	175 (58,5%)	370 (61,5%)
Płeć (p = 0,950)	Mężczyźni	N (%)	264 (87,1%)	260 (87,0%)	524 (87,0%)
	Kobiety	N (%)	39 (12,9%)	39 (13,0%)	78 (13,0%)
Wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (1) (p = 0,938)	0	N (%)	164 (54,1%)	161 (53,8%)	325 (54,0%)
	1	N (%)	117 (38,6%)	114 (38,1%)	231 (38,4%)
	2	N (%)	22 (7,3%)	24 (8,0%)	46 (7,6%)
Makroskopowe zajęcie naczyń (p = 0,259)	Brak danych	N (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
	Nie	N (%)	179 (59,1%)	190 (63,5%)	369 (61,3%)
	Tak	N (%)	123 (40,6%)	108 (36,1%)	231 (38,4%)
Rozsiew poza wątrobę (p = 0,367)	Nie	N (%)	153 (50,5%)	140 (46,8%)	293 (48,7%)
	Tak	N (%)	150 (49,5%)	159 (53,2%)	309 (51,3%)
Obciążenie organizmu pacjenta przez nowotwór (2) (p = 0,966)	Nieobecne	N (%)	91 (30,0%)	90 (30,1%)	181 (30,1%)
	Obecne	N (%)	212 (70,0%)	209 (69,9%)	421 (69,9%)
Stopień zaawansowania wg BCLC	Stopień C	N (%)	252 (83,2%)	244 (81,6%)	496

Parametr	Zakres	Wartość	BSC (N = 303)	Sorafenib (N = 299)	Ogółem (N = 602)
z uwzględnieniem leczenia chirurgicznego (p = 0,648)	(zaawansowany)				(82,4%)
	Stopień D (terminalny)	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	Stopień B (średnio zaawansowany) – bez wcześniejszego leczenia chirurgicznego	N (%)	27 (8,9%)	25 (8,4%)	52 (8,6%)
	Stopień B (średnio zaawansowany) – wcześniejsze leczenie chirurgiczne	N (%)	24 (7,9%)	29 (9,7%)	53 (8,8%)
Stopień zaawansowania wg BCLC (p = 0,552)	Stopień B	N (%)	51 (16,8%)	54 (18,1%)	105 (17,4%)
	Stopień C	N (%)	252 (83,2%)	244 (81,6%)	496 (82,4%)
	Stopień D	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
Liczba zmian nowotworowych (p = 0,553)	Brak danych	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	1	N (%)	133 (43,9%)	129 (43,1%)	262 (43,5%)
	2	N (%)	102 (33,7%)	86 (28,8%)	188 (31,2%)
	3	N (%)	36 (11,9%)	38 (12,7%)	74 (12,3%)
	4	N (%)	22 (7,3%)	26 (8,7%)	48 (8,0%)
	5	N (%)	5 (1,7%)	11 (3,7%)	16 (2,7%)
	6	N (%)	3 (1,0%)	5 (1,7%)	8 (1,3%)
	7	N (%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)
	8	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	9	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
Etiologia (3) (p = 0,619)	Brak danych	N (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
	Nadużywanie alkoholu	N (%)	80 (26,4%)	79 (26,4%)	159 (26,4%)
	WZW B	N (%)	55 (18,2%)	56 (18,7%)	111 (18,4%)
	WZW C	N (%)	82 (27,1%)	87 (29,1%)	169 (28,1%)
	Hemochromatoza	N (%)	13 (4,3%)	5 (1,7%)	18 (3,0%)
	Czynniki środowiskowe	N (%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,5%)
	Choroba tłuszczowa wątroby	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	Utajona marskość wątroby	N (%)	7 (2,3%)	7 (2,3%)	14 (2,3%)
	Niealkoholowe tłuszczowe zapalenie wątroby	N (%)	5 (1,7%)	4 (1,3%)	9 (1,5%)
	Gruźlica	N (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)



Parametr	Zakres	Wartość	BSC (N = 303)	Sorafenib (N = 299)	Ogółem (N = 602)
	zezłośliwienie				
	Niedobór alfa-1 antytrypsyny	N (%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
	Porfiria	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	WZW B i nadużywanie alkoholu	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	WZW C i nadużywanie alkoholu	N (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
	WZW C, hemochromatoza i porfiria	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	WZW C i D	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
	WZW B i C	N (%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	2 (0,3%)
	Hemochromatoza i nadużywanie alkoholu	N (%)	0 (0,0%)	1	1 (0,2%)
	Nieznana	N (%)	56 (18,5%)	49 (16,4%)	105 (17,4%)
WZW B potwierdzone laboratoryjnie (p = 0,227)	Brak danych	N (%)	21 (6,9%)	21 (7,0%)	42 (7,0%)
	Wynik ujemny	N (%)	251 (82,8%)	238 (79,6%)	489 (81,2%)
	Wynik dodatni	N (%)	31 (10,2%)	40 (13,4%)	71 (11,8%)
WZW C potwierdzone laboratoryjnie (p = 0,312)	Brak danych	N (%)	16 (5,3%)	22 (7,4%)	38 (6,3%)
	Wynik ujemny	N (%)	202 (66,7%)	184 (61,5%)	386 (64,1%)
	Wynik dodatni	N (%)	85 (28,1%)	93 (31,1%)	178 (29,6%)
WZW potwierdzone laboratoryjnie (p = 0,421)	Brak danych	N (%)	26 (8,6%)	25 (8,4%)	51 (8,5%)
	Bez WZW	N (%)	185 (54,5%)	149 (49,8%)	314 (52,2%)
	Tylko WZW B	N (%)	28 (9,2%)	32 (10,7%)	60 (10,0%)
	Tylko WZW C	N (%)	81 (26,7%)	86 (28,8%)	167 (27,7%)
	WZW B i C	N (%)	3 (1,0%)	7 (2,3%)	10 (1,7%)
Stan w skali Child-Pugh (p = 0,107)	A	N (%)	297 (98,0%)	284 (95,0%)	581 (96,5%)
	B	N (%)	6 (2,0%)	14 (4,7%)	20 (3,3%)
	C	N (%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)
Marskość wątroby (p = 0,906)	Niepotwierdzona	N (%)	84 (27,7%)	89 (29,8%)	173 (28,7%)
	Potwierdzona histologicznie	N (%)	95 (31,4%)	91 (30,4%)	186 (30,9%)

Parametr	Zakres	Wartość	BSC (N = 303)	Sorafenib (N = 299)	Ogółem (N = 602)
	Kliniczna	N (%)	86 (28,4%)	86 (28,8%)	172 (28,6%)
	Kliniczna potwierdzona histologicznie	N (%)	38 (12,5%)	33 (11,0%)	71 (11,8%)
Wodobrzusze (p = 0,837)	Nieobecne	N (%)	259 (85,5%)	254 (84,9%)	513 (85,2%)
	Niewielkie	N (%)	43 (14,2%)	43 (14,4%)	86 (14,3%)
	Umiarkowane	N (%)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	3 (0,5%)
Wcześniejsze leczenie ukierunkowane na wyleczenie lub paliatywne (p = 0,128)	Nie	N (%)	289 (95,4%)	292 (97,7%)	581 (96,5%)
	Tak	N (%)	14 (4,6%)	7 (2,3%)	21 (3,5%)
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe (p = 0,992)	Nie	N (%)	302 (99,7%)	298 (99,7%)	600 (99,7%)
	Tak	N (%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
Alfa-fetoproteina > Uln (p = 0,134)	Brak danych	N (%)	12 (4,0%)	17 (5,7%)	29 (4,8%)
	Nie	N (%)	97 (32,0%)	111 (37,1%)	208 (34,6%)
	Tak	N (%)	194 (64,0%)	171 (57,2%)	365 (60,6%)
Suma najdłuższych średnic (zmiana docelowa) (p = 0,271)	(mm)	N	302	286	588
		Średnia	129,4	136,9	133,1
		STD	83,5	81,5	82,5
		Mediana	114,0	120,0	118,0
Alfa-fetoproteina (p = 0,380)	(ng/ml)	N	291	282	573
		Średnia	7305	14271	10733
		STD	33131	131e3	94843
		Mediana	99,0	44,3	65,9
Albuminy (p = 0,250)	(g/dl)	N	303	297	600
		Średnia	4,0	3,9	4,0
		STD	0,4	0,4	0,4
		Mediana	4,0	3,9	4,0
Fosfataza alkaliczna (p = 0,723)	(u/l)	N	303	297	600
		Średnia	207,9	203,0	205,5
		STD	171,4	167,9	169,6
		Mediana	156,0	149,0	150,5
Bilirubina całkowita (p = 0,448)	(mg/dl)	N	303	297	600
		Średnia	0,9	1,0	1,0
		STD	0,7	1,4	1,1
		Mediana	0,7	0,7	0,7
AspAT (p = 0,444)	(u/l)	N	303	297	600

Parametr	Zakres	Wartość	BSC (N = 303)	Sorafenib (N = 299)	Ogółem (N = 602)
		Średnia	76,2	73,2	74,7
		STD	51,1	44,7	48,0
		Mediana	60,0	62,0	61,0



## 9.7. ZAŁĄCZNIK G: PARAMETRY ANALIZY – WARTOŚCI W ANALIZIE PODSTAWEJ I PARAMETRY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Dla parametrów efektywności stanowiących parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego analizę probabilistyczną prowadzono z zastosowaniem rozkładu Cholesky'ego (w oparciu o wytyczne w Briggs i wsp., 2006) i odchyłeń standardowych ustalonych w drodze dopasowania rozkładu do danych zastanych (opisanego w rozdz. 9.2):

Tabela 45. Wartości wejściowe – parametry efektywności

Parametr	Wartości bazowe		Parametry analizy wrażliwości			
	Średnia ( $\mu$ )	SD ( $\sigma$ )	Rozkład	$\mu^2$ *	$\mu \ln \sigma$ *	$(\ln \sigma)^2$ *
TTP – Sorafenib (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	4,822	0,983	Cholesky	0,004267	0,000836	0,002994
TTP – BSC (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	4,513	0,804	Cholesky	0,002534	0,000283	0,002373
OS – Sorafenib (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	5,791	1,147	Cholesky	0,00701893	0,00241541	0,0041413
OS – BSC (parametry rozkładu logarytmiczno-normalnego)	5,465	1,019	Cholesky	0,00449	0,001211	0,003221

\*parametry macierzy kowariancji dla rozkładu Cholesky'ego

Parametry dotyczące kosztów modelowano za pomocą rozkładu gamma ze względu na dodatnie wartości funkcji gęstości oraz skośność rozkładu. Ustalenie odchylenia dla kosztów na wysokim poziomie (30%) podyktowane było brakiem danych na temat zmienności kosztów oraz różnorodnością schematów leczenia indywidualnego pacjentów co implikuje stosunkowo dużą niepewność oszacowania:

Tabela 46. Wartości wejściowe – koszty

Parametr	Wartość bazowa	Parametry analizy wrażliwości			
	Średnia	SD	Rozkład	Alfa	Beta
Rutynowa opieka nad pacjentem podczas aktywnego leczenia dającego korzyść kliniczną	272,27	82	Gamma	11,11111	24,5046
Najlepsze leczenie podtrzymujące (paliatywne) jako postępowanie pierwszego rzutu	72,01	22	Gamma	11,11111	6,480719
Progresja podczas kontynuacji leczenia	2440,82	732	Gamma	11,11111	219,6735
Progresja	5728,96	1719	Gamma	11,11111	515,608
Zgon	0		Gamma	-	-
Jednorazowy koszt początkowy w ramach opieki paliatywnej	0		Gamma	-	-

Parametry dotyczące **częstości działań niepożądanych** modelowano za pomocą rozkładu beta, gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1 co odpowiada charakterystyce parametrów prawdopodobieństwa (Briggs 2006). Dane dotyczące parametrów zmienności uzyskano na podstawie danych z badania SHARP przedstawionych w rozdz. 2.2. **Koszty działań niepożądanych** modelowano w sposób identyczny do pozostałych kosztów modelu opisany powyżej:

**Tabela 47. Zdarzenia niepożądane**

Interwencja	Wartość bazowa		Parametry analizy wrażliwości		
	Średnia	SD	Rozkład	Alfa	Beta
<b>Częstość</b>					
Sorafenib	0,061	0,005	Beta	143	2191,67
BSC	0,044	0,0045	Beta	91	1999,23
<b>Koszt ważony na 1 cykl</b>					
Sorafenib - NFZ	418,76	125,63	Gamma	11,11111	37,68834
BSC - NFZ	347,22	104,16	Gamma	11,11111	31,2494
Sorafenib – NFZ + pacjent	436,74	131,02	Gamma	11,11111	39,30648
BSC – NFZ + pacjent	380,11	114,03	Gamma	11,11111	34,2098

Odsetek pacjentów, u których leczenie sorafenibem kontynuowano pomimo wystąpienia progresji oraz modyfikacje dawkowania ustalono w oparciu o dane badania SHARP nie modelując zmienności parametrów w ramach analizy wrażliwości. Niemniej jednak w ramach dołączonego arkusza kalkulacyjnego istnieje możliwość modyfikacji wspomnianych parametrów i oceny ich wpływu na wyniki końcowe analizy.

**Tabela 48. Wartości wejściowe – pozostałe parametry**

Parametr	Wartość bazowa		Parametry analizy wrażliwości		
	Średnia	SD	Rozkład	Alfa	Beta
Odsetek pacjentów, u których leczenie sorafenibem kontynuowano pomimo wystąpienia progresji	54,52%	x	x	x	x
Średnia rzeczywista dawka dzienna sorafenibu	710,5 mg	x	x	x	x



## 9.8. ZAŁĄCZNIK H: WYNIKI ANALIZY W PRZYPADKU BRAKU INSTRUMENTU PODZIAŁU RYZYKA

Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano wyniki analizy w przypadku braku instrumentu podziału ryzyka tzn. w przypadku pełnej ceny hurtowej brutto opakowania sorafenibu odpowiadającej cenie z wykazu leków refundowanych wynoszącej 16 756,20 PLN za 112 tabletek po 200 mg w miejsce ceny 9 053,64 PLN.

Tabela 49. Wyniki dotyczące efektywności dla pacjenta w okresie 14 lat

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib	BSC
Uzyskane lata życia	Średnia deterministyczna	1,56	1,04
	Średnia probabilistyczna	1,57	1,05
	Odchylenie standardowe	0,17	0,10

Tabela 50. Wyniki bez RSS dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib (PLN)	BSC (PLN)
Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia (wartości niezdyktowane, deterministyczne)			
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej	x	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych	x	372	262
Koszty związane z progresją choroby	x	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby	x	1 331	0

Tabela 51. Wyniki bez RSS dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib (PLN)	BSC (PLN)



Leczenie pierwszego rzutu	Parametr	Sorafenib (PLN)	BSC (PLN)
Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia (wartości niezdykontowane, deterministyczne)			
Leczenie pierwszego rzutu – koszt opieki standardowej	x	1 825	302
Leczenie pierwszego rzutu – koszt działań niepożądanych	x	398	287
Koszty związane z progresją choroby	x	3 477	3 759
Koszty BSC po wystąpieniu progresji choroby	x	1 331	0

Tabela 52. Wyniki bez RSS dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego

Wyniki	Sorafenib vs. BSC
Efekt inkrementalny (LY)	0,52

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

Tabela 53. Wyniki bez RSS dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Wyniki	Sorafenib vs. BSC
Efekt inkrementalny (LY)	0,52

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

Tabela 54. Wyniki bez RSS dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego

Nazwa	Wartość aktualna	Zmienna						Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości						Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		Cena progowa* (PLN) przy zastosowaniu wartości							
		min	maks	Sorafenib		BSC		min	maks	min	maks	Sorafenib		min	maks	min	maks	min	maks								
				min	maks	min	maks					min	maks							min	maks						
OSL_so	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,16	2,06	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	4221	4401	4221	4401	4221	4401	4221	4401	4221	4401	4221	4401	4221	4401	
OSL_bsc	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	0,82	1,56	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	4046	4457	4046	4457	4046	4457	4046	4457	4046	4457	4046	4457	4046	4457	
TTPL_so	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	1,04	1,56	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	4319	4269	4319	4269	4319	4269	4319	4269	4319	4269	4319	4269	4319	4269	
c_active	272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,56	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298
c_active2nd	2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,56	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298	4298

c\_active - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

c\_active2nd - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu

OSL\_bsc - Koszt całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

OSL\_so - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

TTPL\_so - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności

Tabela 55. Wyniki bez RSS dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Nazwa	Wartość aktualna	Zmienna						Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości						Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości				ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		Cena progowa* (PLN) przy zastosowaniu wartości						
		min	maks	Sorafenib		BSC		min	maks	min	maks	min	maks	Sorafenib		min	maks	min	maks							
				min	maks	min	maks							min	maks					min	maks					
OSL_so	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,16	2,06	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	4238	4435	4238	4435	4238	4435	4238	4435	4238	4435	4238	4435	4238	4435
OSL_bsc	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	0,82	1,56	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	4070	4481	4070	4481	4070	4481	4070	4481	4070	4481	4070	4481	4070	4481



Nazwa	Zmienna			Efekt zdrowotny (LY) przy zastosowaniu wartości						Koszt całkowity (PLN) przy zastosowaniu wartości						ICER (PLN) przy zastosowaniu wartości		Cena progowa* (PLN) przy zastosowaniu wartości	
	Wartość aktualna	min	maks	Sorafenib			BSC			Sorafenib			BSC			min	maks	min	maks
				min	maks	min	maks	min	maks	min	maks	min	maks						
TTPL_so	Rozkład log-norm.	-1,96	1,96	1,56	1,56	1,04	1,04	1,04	1,04	4345	4291	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323
c_active		272,27	190,59	353,96	1,56	1,56	1,04	1,04	1,04	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323
c_active2nd		2 440,82	1 708,57	3 173,06	1,56	1,56	1,04	1,04	1,04	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323	4323

c\_active - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu po wystąpieniu progresji choroby

c\_active2nd - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnym leczeniu

c\_active2nd - Koszt rutynowej opieki nad pacjentem poddawany aktywnemu leczeniu

OSL\_bsc - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie BSC

OSL\_so - Przeżycie całkowite (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu

TTPL\_so - Czas do wystąpienia progresji choroby (rozkład logarytmiczno-normalny) w grupie sorafenibu zgodnie z oceną badacza

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności

Tabela 56. Wyniki bez RSS analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego

Wynik	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1		Scenariusz 2		Scenariusz 3		Scenariusz 4	
		min	maks	min	maks	min	maks	min	maks
Efekt zdrowotny (LY)	Sorafenib	1,56	1,56	1,56	1,68	1,68	1,68	1,68	1,51
	BSC	1,04	1,04	1,04	1,10	1,10	1,10	1,10	1,02
Koszt całkowity (PLN)	Sorafenib	█	█	█	█	█	█	█	█
	BSC	4 298	2 987	4 323	4 323	4 298	4 298	4 298	4 298
Efekt inkrementalny (LY)		0,52	0,52	0,59	0,59	0,59	0,59	0,49	
Koszt inkrementalny (PLN)		█	█	█	█	█	█	█	
ICER (PLN)		█	█	█	█	█	█	█	
Cena progowa* (PLN)		█	█	█	█	█	█	█	

Uwaga: scenariusz 1 zakłada, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach przejściowych; scenariusz 2: stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych; scenariusz 3: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; scenariusz 4: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)



Tabela 57. Wyniki bez RSS analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Wynik	Scenariusz podstawowy	Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	Scenariusz 4
Efekt zdrowotny (LY)	Sorafenib	1,56	1,68	1,68	1,51
	BSC	1,04	1,10	1,10	1,02
Koszt całkowity (PLN)	Sorafenib	██████████	██████████	██████████	██████████
	BSC	4 323	4 348	4 323	4 323
Efekt inkrementalny (LY)		0,52	0,59	0,59	0,49
Koszt inkrementalny (PLN)		██████████	██████████	██████████	██████████
ICER (PLN)		██████████	██████████	██████████	██████████
Cena progowa* (PLN)		██████████	██████████	██████████	██████████

Uwaga: scenariusz 1 zakłada, że koszt leczenia pacjentów otrzymujących sorafenib jest równy kosztowi BSC we wszystkich stanach przejściowych; scenariusz 2: stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych; scenariusz 3: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; scenariusz 4: stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

\*Maksymalna cena zbytu netto opakowania sorafenibu (112 tabl. po 200 mg) dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 PLN)

## 9.9. ZAŁĄCZNIK I: PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu porównania wyników modelu zaimplementowanego na potrzeby niniejszej analizy z opublikowanymi modelami ekonomicznymi przeprowadzono w dniu 27. sierpnia 2012 r. przegląd systematyczny doniesień. Publikacje dotyczące modeli ekonomicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego wyznaczono w oparciu o zaprezentowaną niżej strategię. W pierwszej kolejności przeszukano w sposób systematyczny bazę Medline (za pośrednictwem PubMed) oraz bazę CEAR. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia doniesień zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 58, Tabela 59).

**Tabela 58.**

**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych – modele ekonomiczne**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym</li> <li>• Analizy ekonomiczne dowolnego typu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych)</li> <li>• Niewłaściwa tematyka publikacji</li> <li>• Interwencja w doniesieniu nie pokrywająca się z wnioskowaną technologią</li> </ul>

**Tabela 59.**

**Strategia wyszukiwania modeli ekonomicznych terapii stosowanych w leczeniu nieoperacyjnego raka wątrobowo komórkowego (27 sierpnia 2012)**

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
<b>Baza Medline</b>		
#1	hepatocellular carcinoma	63789
#2	hepatocellular cancer	64875
#3	liver cancer	168673
#4	HCC	21997
#5	economic* OR economical OR economics OR economic	637237
#6	cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimisation OR cost-minimization OR cost minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility	99878
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4	178002
#8	#5 OR #6	660934
#9	#7 AND #8	1316

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#10	sorafenib tosylate OR Nexavar OR BAY 43-9006 OR 4-(3-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)phenoxy-pyridine-2-carboxylic acid methylamide-4-methylbenzenesulfonate OR sorafenib	2683
#11	#10 AND #7 AND #8	21
<b>Baza CEAR</b>		
#12	hepatocellular carcinoma	26
#13	hepatocellular cancer	1
#14	liver cancer	3
#15	HCC	13

Proces weryfikacji odnalezionych publikacji został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap obejmował selekcję doniesień naukowych na podstawie abstraktów i został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do drugiego etapu weryfikacji włączono wszystkie doniesienia spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia. W przypadku niezgodności opinii analityków, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

Poniżej, w formie diagramu (Rysunek 16), przedstawiono proces selekcji badań – w tym liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów. Dokładniejsze informacje o zawartości publikacji włączonych na etapie selekcji pełnych tekstów zestawiono w formie tabelarycznej (Tabela 60).



**Rysunek 16.**  
**Diagram procesu selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych**

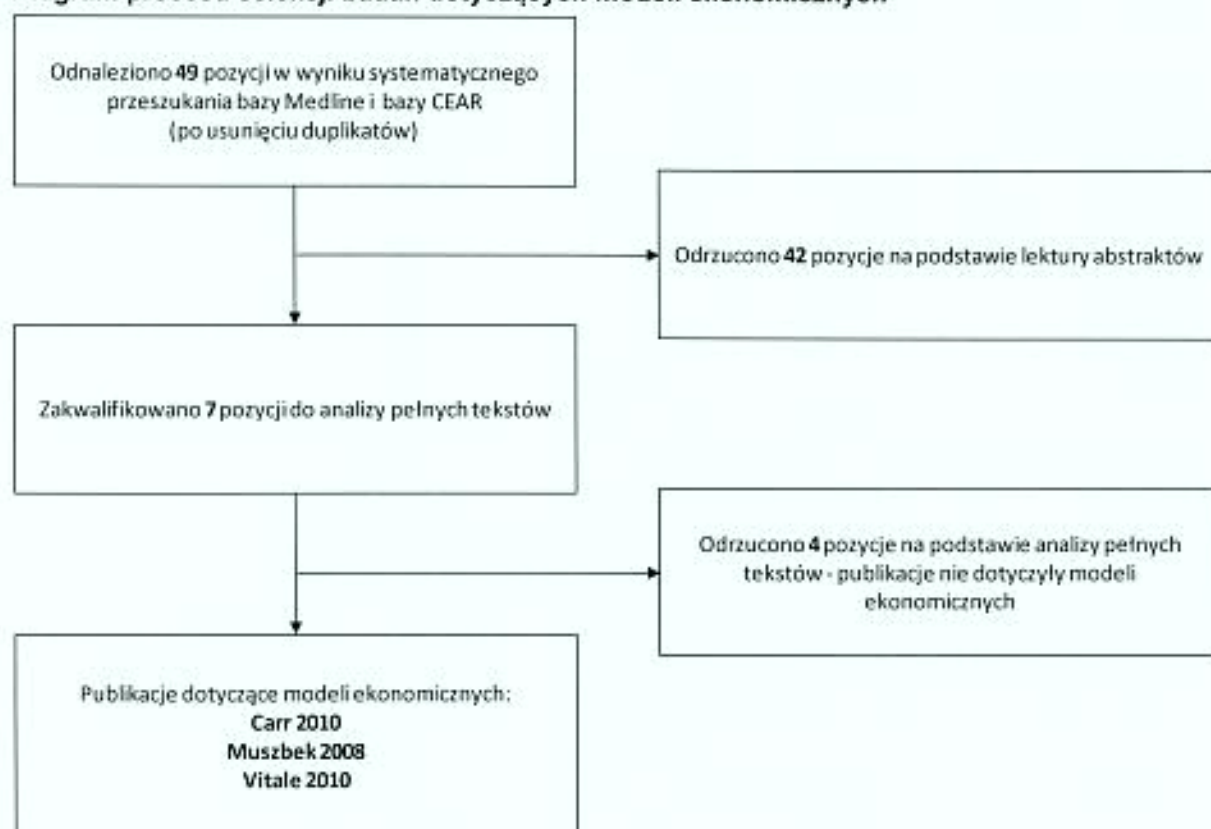


Tabela 60.  
Opis odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Rodzaj analizy	Populacja	Wyniki	Źródło danych o efektach zdrowotnych	Źródło finansowania publikacji	Kraj
Carr 2010 [25]	Sorafenib vs BSC	14 lat	Perspektywa ubezpieczyciela (US third-party-payer perspective)	Analiza kosztów-efektywności	Pacjenci z zaawansowanym HCC	LYG: 1.58 dla SOR i 1.05 dla BSC. Inkrementalny koszt/LYG: 62 473\$ (2007 US \$)	Badanie SHARP	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	USA
Muszбек 2008 [26]	Sorafenib vs BSC	14 lat	Perspektywa służby zdrowia	Analiza kosztów-efektywności	Pacjenci z zaawansowanym HCC	LYG: 1.51 dla SOR i 1.02 dla BSC. Inkrementalny koszt/LYG: 75 759 Can\$.	Badanie SHARP	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	Kanada
Vitale 2010 [27]	Sorafenib vs brak leczenia	10 lat	Perspektywa płatnika publicznego	Analiza kosztów-korzyści	Pacjenci z HCC spełniający kryterium Miliana i z wyrównaną masą ciała włączyli oczekujący na transplantację wątroby	Prawdopodobieństwo transplantacji wzrasta o 5% na korzyść SOR. Ryzyko śmierci spada o 5% na korzyść SOR. QALD/pacjenta: 89 na korzyść SOR. Inkrementalny koszt QALD: 197€ (2008 €), Inkrementalny NHB: 37 QALD	Badanie SHARP	Brak informacji	Włochy

Publikacje Carr 2010 [25] oraz Muszbek 2008 [26] dotyczą modeli ekonomicznych o stanach odpowiadających modelowi zaimplementowanemu w ramach niniejszej analizy. Wyróżnione zostały zatem następujące stany:

- leczenie pierwszego rzutu, bez progresji,
- leczenie pierwszego rzutu, kontynuacja pomimo wystąpienia progresji,
- najlepsze leczenie podtrzymujące,
- zgon.

Efekty zdrowotne w obu analizach wyrażono w latach życia. Dane wejściowe modeli dotyczące efektywności zaczerpnięto z badania SHARP. Badania Carr 2010 oraz Muszbek 2008 oceniono na wiarygodne – w obu publikacjach wyszczególniono i uzasadniono założenia modelu oraz przeprowadzono dyskusję. Obie zaprezentowane analizy wykazały, że interwencja jest opłacalna – wartość współczynnika efektywności znajduje się poniżej progu opłacalności (wysokość progu równa 100 000\$ w przypadku badania Carr 2010 oraz 100 000 Can\$ w przypadku badania Muszbek 2008). W ramach przeprowadzonych analiz probabilistycznych rozważano także niższe progi opłacalności, wynoszące 75 000\$ oraz 50 000 Can\$, odpowiednio dla publikacji Carr 2010 oraz Muszbek 2008. W pierwszej z analiz prawdopodobieństwo uzyskania wartości współczynnika efektywności poniżej przyjętego progu opłacalności wynosi odpowiednio 68% oraz 86% dla wysokości progu 75 000\$ oraz 100 000\$. W analizie Muszbek 2008 analogiczne prawdopodobieństwa wynoszą 4% oraz 76% odpowiednio dla niższego i wyższego progu opłacalności. Wyniki opisanych wyżej analiz pokrywają się z wynikami modelu zaimplementowanego w niniejszym opracowaniu.

Publikacja Vitale 2010 [27] dotyczy modelu ekonomicznego badającego korzyści wynikające z terapii sorafenibem u oczekujących na transplantację wątroby pacjentów z HCC z wyrównaną marskością wątroby spełniających kryterium Milana. Jednakże ze względu na specyficzną populację badania, odbiegającą od populacji docelowej niniejszej analizy, uzyskane wyniki nie są porównywalne z modelem opisanym w niniejszym dokumencie.



## 9.10. ZAŁĄCZNIK J: PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI

W celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowia mogących posłużyć wyznaczeniu lat życia skorygowanych jego jakością przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem doniesień na temat jakości życia u chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (RW). Zastosowano przedstawioną w tabeli poniżej strategię wyszukiwania (Tabela 62). Podczas włączania i wykluczania badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów publikacji kierowano się następującymi kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji do analizy:

**Tabela 61.**

**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych – użyteczności**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym</li> <li>• Badania dotyczące jakości życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych)</li> <li>• Niewłaściwa tematyka publikacji lub brak parametrów użyteczności</li> <li>• Użyteczności dla stanów nie odpowiadających stanom modelu</li> </ul>

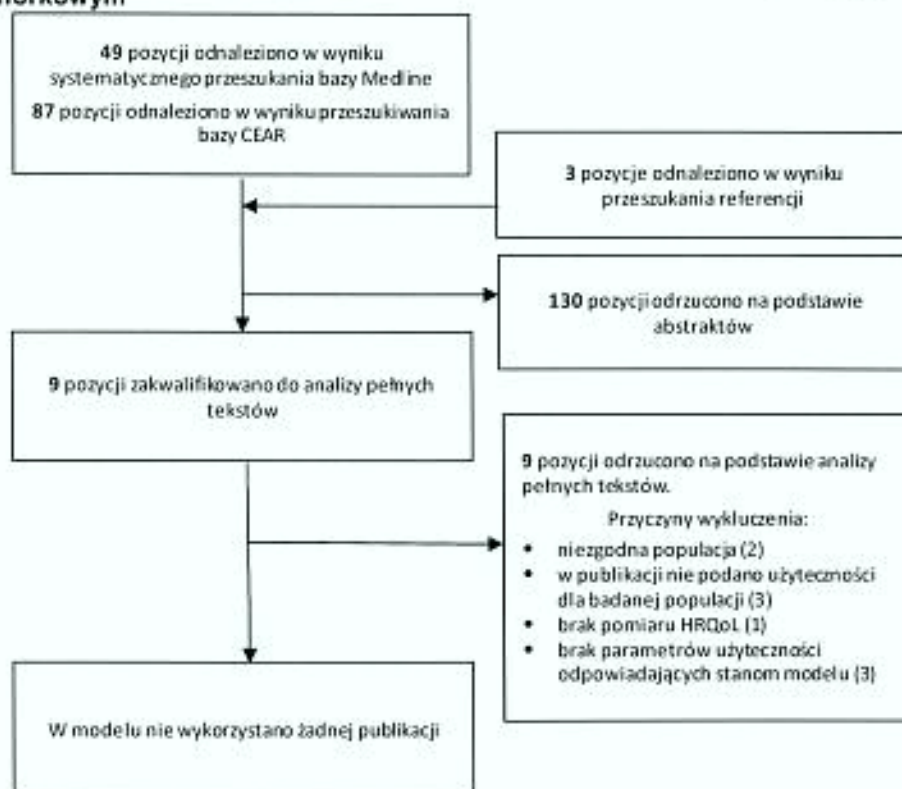
**Tabela 62.**

**Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (23 sierpnia 2012)**

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
<b>Baza CEAR</b>		
#33	((#32) OR #31) OR #30	87
#32	HCC	19
#31	hepatocellular carcinoma	78
#30	hepatocellular cancer	9
<b>Baza MEDLINE</b>		
#29	((#28) AND #12) AND #5	49
<b>Metody pomiaru</b>		
#28	(((((((((((((#27) OR #26) OR #25) OR #24) OR #23) OR #22) OR #21) OR #20) OR #19) OR #18) OR #17) OR #16) OR #15) OR #14) OR #13	42053
#27	SG	15783
#26	Standard Gamble	963
#25	HUI	7051
#24	health utility index	2263

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#23	Time trade off	2354
#22	TTO	528
#21	EQ 5D	2130
#20	EQ5D	119
#19	Euroqol	1713
#18	SF36	625
#17	SF-36	11003
#16	SF 36	11854
#15	SF6D	11
#14	SF 6D	299
#13	SF-6D	294
<b>Jakość życia</b>		
#12	(((((#11) OR #10) OR #9) OR #8) OR #7) OR #6	280617
#11	Health related quality of life	32238
#10	HRQOL	5851
#9	Utility	99399
#8	Utilities	3522
#7	Quality of life	184273
#6	QALY	7984
<b>Problem zdrowotny</b>		
#5	((#4) OR #3) OR #2) OR #1	177947
#4	hepatocellular carcinoma	63763
#3	hepatocellular cancer	64848
#2	liver cancer	168626
#1	HCC	21982

**Rysunek 17.**  
**Diagram selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nieoperacyjnym raku wątrobowo komórkowym**



Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, polegający na selekcji publikacji na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do następnego etapu zostały włączone doniesienia naukowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. W przypadku wystąpienia niezgodnych opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

W wyniku zastosowania w bazie MEDLINE przedstawionej powyżej strategii odnaleziono 49 publikacji, z czego po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 5 pełnych tekstów: Krabbe 2004 [28], Langenhoff 2006 [29], Lee 2010 [30], Méndez Romero 2008 [31] oraz Yeo 2006 [32].

Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii medycznych, przeszukano bazę CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*), gdzie odnaleziono 87 doniesień naukowych związanych z użytecznością stanów zdrowia w raku wątrobowokomórkowym. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano jedną publikację: Coon 2008 [33]. Przeanalizowano



pełną treść artykułu, jednak ponieważ wartość użyteczności w nim wykorzystane zaczerpnięto z innego badania, zawartego w publikacjach odnalezionych podczas przeszukiwania bazy MEDLINE, w niniejszym opracowaniu nie wykorzystano wartości powyższego badania.

W kolejnym etapie przeanalizowano referencje badań zakwalifikowanych do włączenia pełnych tekstów pod kątem danych dotyczących oceny jakości życia u chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowo komórkowym, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów włączono publikacje: Connock 2010 [34], Lee 2007 [35] oraz Spinzi 2010 [36].

**Tabela 63.**  
**Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów**

Publikacja	Cel badania	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
Connock 2010 [34]		Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika
Coon 2008 [33]		Dane zaczerpnięte z innej publikacji		
Krabbie 2004 [28]	Jakość życia pacjentów po zabiegu laparotomii	Dzień przed laparotomią EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,84 0,7547 0,7756	Jakość życia pacjentów po zabiegu laparotomii. Brak wartości użyteczności dla stanów odpowiadających stanom modelu
		Pół miesiąca po zabiegu EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,68 0,5815 0,5946	
		3 miesiące po zabiegu EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,77 0,6879 0,7250	
		6 miesięcy po zabiegu EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,84 0,7493 0,7814	
Langenhoff 2006 [29]	Jakość życia pacjentów po zabiegu laparotomii	Grupa 1		Jakość życia pacjentów po zabiegu laparotomii. Brak wartości użyteczności dla stanów odpowiadających stanom modelu
		Dzień przed laparotomią	0,79	
		2 tygodnie po zabiegu	0,605	
		3 miesiące po zabiegu	0,744	
		6 miesięcy po zabiegu	0,799	
		Grupa 2		
		Dzień przed laparotomią	0,745	
		2 tygodnie po zabiegu	0,539	
		3 miesiące po zabiegu	0,667	
		6 miesięcy po zabiegu	0,715	
Grupa 3				

Publikacja	Cel badania	Stany	Wartości użyteczności	Przyczyna wykluczenia
		Dzień przed laparotomią	0,717	
		2 tygodnie po zabiegu	0,763	
		3 miesiące po zabiegu	0,718	
		6 miesięcy po zabiegu	0,609	
Lee 2007 [35]	Jakość życia pacjentów po chirurgicznym usunięciu guza w HCC	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika, niezgodna populacja
Lee 2010 [30]	Jakość życia pacjentów po chirurgicznym usunięciu guza w HCC	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika, niezgodna populacja
Méndez Romero 2008 [31]	Jakość życia pacjentów związana z radioterapią stereotaktyczną	Miesiąc przed rozpoczęciem leczenia EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,79 0,692 0,503	Jakość życia pacjentów związana z radioterapią stereotaktyczną. Brak wartości użyteczności dla stanów odpowiadających stanom modelu
		Miesiąc po rozpoczęciu leczenia EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,81 0,708 0,552	
		3 miesiące po rozpoczęciu leczenia EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,80 0,729 0,608	
		6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia EQ-5D Index EQ-5D VAS EORTC QLQ C-30	0,81 0,713 0,55	
Spinzi 2010 [36]		Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika, niezgodna populacja
Yeo 2006 [32]	Jakość życia związana z HCC	Nie dotyczy		Brak poszukiwanego wskaźnika, niezgodna populacja

Publikacja Connock 2010 dotyczy efektywności klinicznej oraz kosztów efektywności stosowania sorafenibu (Nexavar®) w zaawansowanym nieoperacyjnym raku wątrobowokomórkowym. Ponieważ artykuł nie zawiera wartości użyteczności stanów zdrowia, został on wykluczony z dalszej analizy.

Tematem artykułu Coon 2008 jest analiza kosztów użyteczności monitorowania chorych z marskością wątroby w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych zmian o charakterze nowotworowym. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie zaczerpnięto z innego



badania, zawartego w publikacjach odnalezionych podczas przeszukiwania bazy MEDLINE, dotyczącego stanów zdrowia w wirusowym zapaleniu wątroby stąd w niniejszym opracowaniu nie wykorzystano wartości powyższego badania.

W publikacji Krabbe 2004 opisano pomiar wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z laparotomią zwiadowczą u 75 pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym. Pomiaru użyteczności dokonano dzień przed laparotomią, następnie pół miesiąca, 3 miesiące oraz 6 miesięcy po zabiegu za pomocą trzech kwestionariuszy: EQ-5D (*Euro-QoL-5D*), EQ VAS (*EuroQoL-Visual Analogue Scale*) oraz EORTC QLQ C-30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*). Celem badania była ocena jakości życia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym związanej z zabiegiem laparotomii. Stany zdrowia opisane w publikacji nie odpowiadają stanom przyjętym w modelu, jedyną wartością możliwą do wykorzystania w modelu jest wartość bazowa opisanego badania, określająca użyteczność stanu zdrowia dla raka wątrobowokomórkowego przed zabiegiem. Przypisanie tej samej wartości wszystkim stanom modelu (odpowiadającej jakości życia pacjentów z rakiem a nie stanom definiowanym w modelu) nie będzie różnicowało wyników analizowanej interwencji i komparatora i nie stanowi wartości dodanej analizy. W związku z powyższym oraz ukierunkowaniem badania Krabbe 2004 na efekty zabiegu laparotomii publikacja została wyłączona z dalszej analizy.

W artykule Langenhoff 2006 przedstawiono wyniki pomiaru użyteczności stanów zdrowia u 97 chorych z przerzutowym rakiem wątrobowo komórkowym, dokonanego za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ C-30 oraz EQ-5D. Chorzy zostali podzieleni na trzy grupy: pierwszą grupę stanowili pacjenci z operacyjnym rakiem wątrobowo komórkowym, stwierdzonym po zabiegu laparotomii, drugą grupę stanowili pacjenci, u których po zabiegu stwierdzono, iż rak jest nieoperacyjny, natomiast trzecią grupę stanowili pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, u których nie wykonano laparotomii (stanowiący grupę kontrolną badania). Publikację odrzucono z tych samych powodów co publikację Krabbe 2004, opisanych szczegółowo powyżej.

W artykule Lee 2007 opisane zostało badanie dokonane na 161 tajwańskich pacjentach z rakiem wątrobowokomórkowym. Pomiaru użyteczności stanów zdrowia dokonano za pomocą metody SG (*Standard Gamble*) oraz VAS (*Visual Analogue Scale*). Ponieważ populacja, u której dokonano pomiaru jest populacją azjatycką o odmiennych charakterystykach oraz



preferencjach niż populacja przyjęta w modelu oraz publikacja nie zawiera wartości użyteczności pozycja ta została wykluczona z dalszej analizy.

Publikacja Lee 2010 dotyczy oszacowania wpływu zanieczyszczenia wód gruntowych na zdrowie. W badaniu wykorzystano wartość spadku użyteczności związanego z rakiem wątroby. Pomiaru użyteczności stanu zdrowia dokonano za pomocą metody SG oraz kwestionariusza EQ-5D. Ze względu na niezgodną populację oraz odmienny problem zdrowotny publikację wykluczono z dalszej analizy.

W artykule Méndez Romero 2008 przedstawiono wyniki pomiaru wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z radioterapią stereotaktyczną w raku wątrobowokomórkowym. Pomiaru dokonano wśród 28 pacjentów, za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D, EQ VAS oraz EORTC QLQ C-30. Pacjenci wypełniali kwestionariusze miesiąc przed leczeniem, następnie miesiąc, trzy miesiące oraz sześć miesięcy po rozpoczęciu terapii. Publikację odrzucono z tych samych powodów co publikację Krabbe 2004 opisanych szczegółowo powyżej.

W publikacji Spinzi 2010 autor przedstawia swoje uwagi do badań związanych z leczeniem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym za pomocą sorafenibu (Nexavar®). Ze względu na brak poszukiwanych wskaźników artykuł wyłączono z dalszej analizy.

Artykuł Yeo 2006 dotyczy pomiaru jakości życia 233 pacjentów z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym. Pomiaru dokonano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Ponieważ pomiaru dokonano na populacji azjatyckiej i badanie nie zawiera wartości użyteczności publikacja została wykluczona z dalszej analizy.



## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Parametry rozkładu lognormalnego dla TTP .....	11
Tabela 2. Parametry rozkładu lognormalnego dla OS .....	13
Tabela 3. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia 3 i 4) obserwowanych w badaniu .....	14
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem) w przeliczeniu na 1 miesiąc .....	14
Tabela 5. Koszt leków – sorafenib .....	15
Tabela 6. Łączny koszt jednego cyklu w poszczególnych fazach leczenia .....	18
Tabela 7. Koszty łączne dla działań niepożądanych .....	18
Tabela 8. Wyniki dotyczące efektywności dla pacjenta w okresie 14 lat .....	27
Tabela 9. Wyniki dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego .....	29
Tabela 10. Wyniki dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	30
Tabela 11. Wyniki dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego .....	32
Tabela 12. Wyniki dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	32
Tabela 14. Wyniki dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	35
Tabela 15. Wyniki analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego .....	45
Tabela 16. Wyniki analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	45
Tabela 17. Czas do wystąpienia progresji choroby – według oceny badacza .....	52
Tabela 18. Oczekiwane przeżycie całkowite .....	54
Tabela 19. Czas do zgonu – podgrupa sorafenibu .....	58
Tabela 20. Czas do zgonu – podgrupa placebo .....	58
Tabela 21. Czas do wystąpienia progresji choroby – podgrupa sorafenibu .....	58
Tabela 22. Czas do wystąpienia progresji choroby – podgrupa placebo .....	58
Tabela 23. Populacja pacjentów .....	61
Tabela 24. Metody leczenia HCC – BEZ PROGRESJI .....	62
Tabela 25. Metody leczenia HCC – PROGRESJA CHOROBY .....	62
Tabela 26. Wizyty i konsultacje personelu medycznego – stabilna choroba .....	63
Tabela 27. Wizyty i konsultacje personelu medycznego – progresja choroby .....	64
Tabela 28. Procedury diagnostyczne – stabilna choroba .....	65
Tabela 29. Procedury diagnostyczne – progresja choroby .....	66
Tabela 30. Zużycie zasobów w opiece stacjonarnej i ambulatoryjnej związane z leczeniem pacjentów z HCC (bez uwzględnienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem) .....	67
Tabela 31. Dodatkowe zużycie zasobów związane z progresją choroby .....	68
Tabela 32. Leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem HCC .....	69
Tabela 33. Inne świadczenia .....	70
Tabela 34. Monitorowanie – BSC .....	72
Tabela 35. Monitorowanie pacjenta .....	72
Tabela 36. Diagnostyka jednego epizodu (w okresie jednego miesiąca) .....	72
Tabela 37. Monitorowanie pacjenta (miesięcznie) .....	72



Tabela 38. Hospitalizacja (rocznie) .....	73
Tabela 39. Monitorowanie – BSC .....	74
Tabela 40. Monitorowanie pacjenta .....	74
Tabela 41. Diagnostyka jednego epizodu (w okresie jednego miesiąca) .....	74
Tabela 42. Monitorowanie pacjenta (miesięcznie).....	75
Tabela 43. Hospitalizacja (rocznie) .....	75
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji – badanie SHARP .....	76
Tabela 45. Wartości wejściowe – parametry efektywności .....	81
Tabela 46. Wartości wejściowe – koszty .....	81
Tabela 47. Zdarzenia niepożądane .....	82
Tabela 48. Wartości wejściowe – pozostałe parametry .....	82
Tabela 49. Wyniki dotyczące efektywności dla pacjenta w okresie 14 lat .....	83
Tabela 50. Wyniki bez RSS dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego.....	83
Tabela 51. Wyniki bez RSS dotyczące kosztów dla jednego pacjenta w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	83
Tabela 52. Wyniki bez RSS dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego.....	84
Tabela 53. Wyniki bez RSS dotyczące efektywności kosztowej w okresie 14 lat – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	84
Tabela 54. Wyniki bez RSS dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego.....	85
Tabela 55. Wyniki bez RSS dla pięciu zmiennych o największym wpływie na współczynnik kosztów-efektywności – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	85
Tabela 56. Wyniki bez RSS analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego.....	86
Tabela 57. Wyniki bez RSS analizy scenariuszy dodatkowych (sorafenib w porównaniu z BSC) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	87
Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych – modele ekonomiczne 88	
Tabela 59. Strategia wyszukiwania modeli ekonomicznych terapii stosowanych w leczeniu nieoperacyjnego raka wątrobowo komórkowego (27 sierpnia 2012).....	88
Tabela 60. Opis odnalezionych analiz ekonomicznych.....	91
Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych – użyteczności .....	93
Tabela 62. Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (23 sierpnia 2012) .....	93
Tabela 63. Badania odrzucone po analizie pełnych tekstów .....	96



## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera i rozkład lognormalny dla sorafenibu i BSC – TTP zgodnie z oceną badacz. ....	11
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera i oszacowany rozkład lognormalny przeżycia dla sorafenibu i BSC.....	12
Rysunek 3. Schemat modelu .....	23
Rysunek 4. Wyniki dotyczące efektywności (analiza deterministyczna).....	28
Rysunek 5. Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia – perspektywa płatnika publicznego .....	29
Rysunek 6. Rozkład kosztów w zależności od fazy leczenia – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	30
Rysunek 8. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – koszt inkrementalny (PLN) – perspektywa płatnika publicznego.....	37
Rysunek 9. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – koszt inkrementalny (PLN) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	38
Rysunek 10. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – ICER (PLN) – perspektywa płatnika publicznego.....	39
Rysunek 11. Diagram tornado dla wyników deterministycznej analizy wrażliwości – ICER (PLN) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	40
Rysunek 12. Analiza probabilistyczna – zależność koszt-efektywność; BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego.....	41
Rysunek 13. Analiza probabilistyczna – zależność koszt-efektywność; BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	42
Rysunek 14. Analiza probabilistyczna – CEAC dla BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego .....	43
Rysunek 15. Analiza probabilistyczna – CEAC dla BSC w porównaniu z sorafenibem, koszt uzyskania 1 dodatkowego LY – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta .....	44
Rysunek 16. Diagram procesu selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych.....	90
Rysunek 17. Diagram selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nieoperacyjnym raku wątrobowo komórkowym.....	95