





**Instytut
Arcana**



**Sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych,
wysoko zróżnicowanych nowotworów
neuroendokrynnych trzustki
u dorosłych, u których doszło do
progresji choroby
- analiza ekonomiczna oraz analiza
wpływu na system ochrony zdrowia**





© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

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

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2. INDEKS SKRÓTÓW	8
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNYCH TRZUSTKI.....	13
4.1. Metodyka.....	13
4.1.1. Cel analizy	13
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	13
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	17
4.1.4. Perspektywa	17
4.1.5. Horyzont czasowy.....	17
4.1.6. Dyskontowanie	18
4.1.7. Technika analityczna	18
4.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
4.2. Model decyzyjny	19
4.2.1. Opis modelu.....	19
4.2.2. Założenia modelu.....	20
4.2.3. Parametry modelu	22
4.2.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	22
4.2.3.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów	26
4.2.3.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń	40
4.2.3.4. Współczynnik <i>compliance</i>	44
4.2.3.5. Użyteczności	44
4.2.3.6. Zestawienie parametrów modelu	46
4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	48
4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....	51
4.4.1. Analiza podstawowa [REDAKTOWANE]	51
4.4.1.1. Perspektywa NFZ	51
4.4.1.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	52
[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	53
4.4.2.1. Perspektywa NFZ	53
4.4.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	54
4.4.3. Analiza wrażliwości	54
4.4.3.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości	54
4.4.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]	58
4.4.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]	68
4.4.4. Analiza scenariuszy skrajnych	78

4.4.4.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych	78
4.4.4.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	79
	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	80
4.5.	Wyniki dodatkowej analizy koszty-efektywność.....	82
4.6.	Przegląd analiz ekonomicznych	84
4.7.	Ograniczenia analizy	85
4.8.	Dyskusja i wnioski.....	87
5.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH PNET	90
5.1.	Cel analizy	90
5.2.	Metodyka i założenia	90
5.2.1.	Populacja	90
5.2.2.	Perspektywa	90
5.2.3.	Horyzont czasowy	91
5.2.4.	Źródła danych	91
5.2.5.	Porównywane scenariusze.....	92
5.2.6.	Forma przedstawienia wyników.....	94
5.2.7.	Dyskontowanie	94
5.2.8.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	94
5.2.9.	Współczynnik <i>compliance</i>	95
5.3.	Oszacowanie populacji	95
5.3.1.1.	Populacja docelowa	97
5.3.1.2.	Zestawienie oszacowań populacji docelowej	98
5.3.1.	Udziały w rynku	99
5.3.1.1.	Scenariusz „istniejący”	99
5.3.1.2.	Scenariusz „nowy”	100
5.3.2.	Koszty.....	101
5.3.3.	Zużycie zasobów	103
5.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	103
5.4.1.	Wyniki BIA	104
5.4.2.	Wyniki BIA	106
5.5.	Analiza wrażliwości	108
5.5.1.	Założenia analizy wrażliwości	108
5.5.2.	Wyniki analizy wrażliwości	109
5.5.3.	Wyniki analizy wrażliwości	111
5.6.	Analiza scenariuszy skrajnych	113
5.6.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych.....	113
5.6.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	114
5.6.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	115

5.7. Analiza racjonalizacyjna	117
5.8. Korzyści zdrowotne terapii sunitynibem	117
5.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	119
5.10. Aspekty społeczne i etyczne	119
5.11. Ograniczenia analizy.....	121
5.12. Wyniki i wnioski końcowe.....	122
6. ZAŁĄCZNIK.....	124
6.1. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programów lekowych dla sunitynibu.....	124
6.2. Leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory	126
6.3. Leki stosowane w leczeniu działań niepożądanych.....	130
6.4. Kalkulacja użyteczności stanów zdrowia	135
6.5. Strategia wyszukiwania użyteczności.....	136
6.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	138
6.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	139
6.6.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	143
6.6.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	144
6.7. Klasyfikacja GEP-NET	148
7. SPIS TABEL	150
8. SPIS WYKRESÓW	154
9. SPIS RYSUNKÓW	155
10. PIŚMIENNICTWO	156

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lista osób zaangażowanych w tworzenie pierwotnej wersji analiz (maj 2011 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza koszty-użyteczność✓ analiza koszty-efektywność✓ analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza koszty-użyteczność✓ analiza koszty-efektywność✓ analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista osób zaangażowanych w przeprowadzenie I i II aktualizacji analiz w 2012 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza koszty-użyteczność✓ analiza koszty-efektywność✓ analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ analiza koszty-użyteczność✓ analiza koszty-efektywność✓ analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">✓ współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia II aktualizacji analiz: 19 grudnia 2012 r.

Dane kontaktowe:

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

AE	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CEA	analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
GEP-NET	nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (ang. <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
LYGPF	zyskane lata życia wolne od progresji (ang. <i>Life Years Gained Progression Free</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MZ	Minister Zdrowia
NET	nowotwory neuroendokryne (ang. <i>neuroendocrine tumours</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PL+BSC	placebo wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym
pNET	nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumours</i>)
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
■	■
SMC	szkockie konsorcjum medyczne (ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SUN+BSC	sunitynib wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

- Celem opracowania były:
- ✓ ocena opłacalności leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby z zastosowaniem sunitynibu (preparatu Sutent®, opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego;
 - ✓ przeprowadzenie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiającej wydatki Narodowego

Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji sunitynibu (leku Sutent®, opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours* - pNET) w Polsce, w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015).

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

Metodyka

Analizę ekonomiczną oraz analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytocznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

CUA oraz CEA

Ocenę opłacalności stosowania sunitynibu w połączeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w porównaniu z placebo w połączeniu z BSC wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz dodatkowo analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

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

W analizie CUA oraz CEA porównywano sunitynib, podawany doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły wraz z towarzyszącym leczeniem

wspomagającym (SUN+BSC) z placebo podawanym wraz z leczeniem wspomagającym (PL+BSC) w horyzoncie dożywotnim.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty sunitynibu, koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty monitorowania, koszty analogów somatostatyny, koszty BSC, koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na listopad 2012 r.).

Jednostkami efektywności w CUA były lata życia skorygowane o jakość (QALY), w CEA zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF), a wynikiem - inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oraz, dodatkowo, inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu leczenia z udziałem sunitynibu. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zacerpnięto

z randomizowanego badania klinicznego *Raymond 2011* [37] oraz posteru *Ishak 2011* [18].

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie badania *Raymond 2011* [37] oraz rekomendacji *The Scottish Medicines Consortium* [43].

Populację docelową, zgodnie z projektem programu lekowego dla sunitynibu, stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

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

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

Jako próg opłacalności przyjęto zgodnie z rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań wartość 105 801 PLN/QALY.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent®) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
- scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *MS Excel*® (plik *BIA_Sutent.xlsm*).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Analizę przeprowadzono dodatkowo dla scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

Wyniki analizy

[Redacted text block]

Wyniki CUA dla opakowań 12,5 mg oraz 25 mg

Efekty zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET w przypadku zastosowania SUN+BSC oraz PL+BSC uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości [Redacted] QALY (różnica SUN+BSC versus PL+BSC wynosi [Redacted] QALY).

Perspektywa NFZ [Redacted]

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ [Redacted] przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [Redacted].

Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi

nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [REDACTED]

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) [REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy wspólnej, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [REDACTED]

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta) [REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [REDACTED]

Wyniki dodatkowej CEA dla opakowań 12,5 mg oraz 25 mg

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)

u dorosłych, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) z BSC jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo z BSC zarówno, gdy rozważanym efektem zdrowotnym są zyskane lata życia (LYG) jak i zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF).

Z analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej. Natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby (LYGPF) przy zastąpieniu placebo sunitynibem wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Wyniki BIA dla opakowań 12,5 mg oraz 25 mg

[REDACTED] W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach zwiększyłyby się o [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[REDACTED] W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET [REDACTED] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED] [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio o [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (SUN+BSC, PL+BSC) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi

nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [45], przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, której wyniki przedstawiono w osobnym dokumencie.

Wnioski końcowe

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce wartość współczynnika ICUR/ICER wynikająca z zastosowania sunitynibu w porównaniu z placebo nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej (105 801 PLN) tzn. sunitynib jest technologią efektywną kosztowo. Sunitynib w leczeniu pNET jest interwencją innowacyjną, która daje szansę na aktywne leczenie w Polsce grupie pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Obecnie pacjenci w tak zaawansowanym stadium choroby mają dostęp do aktywnego leczenia sunitynibem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa. Zgodnie z art. 70 ust.1 Ustawy o refundacji taki rodzaj finansowania będzie funkcjonował do końca 2013 roku. Wprowadzenie programu lekowego od 2014 r. dla sunitynibu we wskazaniu pNET umożliwi pacjentom kontynuację leczenia, która w sposób istotny wpływa na poprawę ich jakości życia oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia.

Należy mieć na uwadze, że terapia sunitynibem wydłuża przeżycie chorych, którzy nie mają do wyboru innej aktywnej opcji terapeutycznej o [REDACTED] [REDACTED] ponadto przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe [REDACTED] oraz przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji [REDACTED]

Guzy neuroendokryne trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do finansowania preparatu Sutent® w ramach programu lekowego umożliwi chorym z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

4. ANALIZA EKONOMICZNA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby z zastosowaniem sunitynibu (preparatu Sutent®, opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego, podawanego wraz z towarzyszącym najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

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

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania sunitynibu w połączeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w porównaniu z placebo w połączeniu z BSC wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Dodatkowo przeprowadzono również analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [19]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Populacja (P)

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci (tj. powyżej 18 r. ż.) z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją włączoną do badania *Raymond 2011* [37], stanowiącego podstawę niniejszej analizy. Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest także zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego dla sunitynibu: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” [36] oraz populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny.

Natomiast zgodnie z ChPL [8] preparat Sutent® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby.

A zatem populacja wnioskowana (docelowa) i rejestracyjna różnią się w zastosowanych sformułowaniach. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż z klinicznego punktu widzenia ww. populacje są ze sobą zbieżne. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia sunitynibem należą do grupy pacjentów nieoperacyjnych. Niemożność przeprowadzenia operacji jest podyktowana dwoma czynnikami: zbyt dużymi rozmiarami guza lub obecnością przerzutów rozsianych w ciele pacjenta (opinia eksperta medycznego przeprowadzona na drodze konsultacji bezpośrednich).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest monoterapia sunitynibem podawanym doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły (3 kapsułki 12,5 mg lub 1 kapsułka 25 mg + 1 kapsułka 12,5 mg) wraz z najlepszą terapią wspomagającą (SUN+BSC). Obecnie sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [35, 52] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [3]).

Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [39].

Istotnym jest jednak fakt, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Zgodnie z zasadami postępowania opracowanymi przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN 2008) [25, 26], w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP NET) zaleca się zastosowanie między innymi:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych;
- analogów somatostatyny znakowanych Iterm-90 i Lutetem-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (*Grade C*);

- chemioterapii w leczeniu m.in. progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym oraz progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub biologicznym;
- interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET);
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, sorafenib, temsirolimus jest obiecujące, ale wymaga potwierdzenia (wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają ewerolimusa).

A zatem, biorąc pod uwagę jedynie rekomendacje kliniczne potencjalnym komparatorem dla sunitynibu mogą być wszystkie wyżej wymienione terapie tj. ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna. Należy jednak podkreślić, iż jedynie analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd oraz znakowane Itrem-90 i Lutetem-177) oraz ewerolimus¹ (preparat Afinitor®) mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki [3]. Ponadto, analogii somatostatyny², interferon alfa i chemioterapia (potencjalne komparatory) mają inne drogi podania niż sunitynib (sunitinib i ewerolimus podawane są doustnie w formie tabletek/kapsułek).

W wyniku przeglądu dostępnej literatury oraz przeprowadzonego wyszukiwania publikacji, aktualnie nie ma badań (*head to head*), w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Jedynym odnalezionym badaniem jest próba kliniczna *Raymond 2011*, w której oceniano efektywność kliniczną sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym również łącznie z BSC (PL+BSC) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Istotnym jest fakt, iż część pacjentów z ww. próby klinicznej przyjmowała również analogi somatostatyny.

Podsumowując, sunitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności stanowiącym nową wartość w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Nie należy, zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z udziałem ww. leku. Opinia eksperta z raportu AOTM (AOTM-OT-431-20/2011)

¹ Zarejestrowane wskazanie w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

² Oktreotyd (Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz oktreotyd (Sandostatin LAR®) i lanreotyd (Somatuline PR®) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel®; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

[3], potwierdza, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie ma technologii alternatywnej, która może zastąpić technologię wnioskowaną.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego standardem leczenia w tak zaawansowanym stadium choroby nowotworowej jest możliwość pełnego dostępu pacjentów do najlepszego leczenia wspomagającego³ w skład, które wchodzi m.in. leczenie przeciwbólowe (opioidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne), leczenie przeciwwymiotne oraz przeciwbiegunkowe, zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, nawadnianie pozajelitowe (dożylnie).

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat: aktualnych polskich standardów leczenia analizowanej populacji pacjentów, praktyki klinicznej, wytycznych AOTM oraz opinii eksperta medycznego za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji rozpatrywany na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego można uznać wszystkie wymienione technologie alternatywne. Jednak biorąc od uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania, brak informacji o refundacji w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimusu, analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177) oraz brak badań *head to head* porównujących SUN z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi, zdecydowano, że komparator dla ocenianej przez nas interwencji będzie stanowić najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Powyższy wybór został potwierdzony opinią eksperta medycznego w drodze konsultacji bezpośrednich.

Efekty zdrowotne (O)

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

Wynikiem analizy CUA jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia sunitynibem w połączeniu z BSC w porównaniu z placebo wraz z BSC w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Miarę efektów zdrowotnych w analizie koszty-efektywność stanowią zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*, LYG) oraz zyskane lata życia bez progresji choroby (ang. *Life Years Gained progression free*, LYGPF), obliczone w oparciu o przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Wynikiem analizy CEA jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia lub roku życia wolnego od progresji (LYG, LYGPF) przy zastosowaniu leczenia sunitynibem w połączeniu z BSC w porównaniu z placebo wraz z BSC w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

³ Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane oraz w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta (standardem w BSC uznaje się leczenie przeciwbólowe).

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

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

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

Niniejsza analiza koszty-użyteczność oraz dodatkowa analiza koszty-efektywność została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [19].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [39].

Jako próg opłacalności przyjęto zgodnie z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych wartość 105 801 PLN/QALY [39, 58].

4.1.4. Perspektywa

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

4.1.5. Horyzont czasowy

W modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii (oszacowanym na podstawie badania *Raymond 2011* [37]). Obliczenia w modelu przeprowadzono do końca 10 roku (130 cykli 4 tygodniowych), do którego końcowy moment prawdopodobieństwa dożycia pacjenta wynosi mniej niż 0,001. Tym samym założono, że okres ten będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywniemu. Zgodnie z opiniami ekspertów istotne decyzje terapeutyczne powiązane są z dożywnim horyzontem czasowym. Ponadto porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność, tak więc zasadne jest rozpatrywanie dożywniego horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy równy 6 lat na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z wysoko zróżnicowanym neuroendokrynym rakiem trzustki od momentu diagnozy [14]. Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 39]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

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

4.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania SUN+BSC *versus* PL+BSC w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby przeprowadzono:

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

Wybór techniki koszty-użyteczność, wynika z faktu, iż w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność porównywanych interwencji [37] poddano również analizie jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza *EORTC QLQ-C30*. Ponadto w badaniu klinicznym oceniającym skuteczność sunitynibu wraz z BSC w porównaniu z placebo wraz z BSC u chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki [37] oraz w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [19], zaobserwowano istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych (PFS, OS). Z tego względu dodatkowo przedstawiono wyniki analizy koszty-efektywność, której miarą efektywności ocenianej interwencji są zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF).

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

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem medycznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności,

nie odbiegało generalnie od prognozowanych warunków rzeczywistej praktyki (uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej [19]).

4.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 1
Wnioskowane warunki objęcia refundacją sunitynibu w leczeniu pNET

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	1079.0 Sunitynib**

*spełnia kryteria art. 14 ustawy refundacyjnej [45]; **biorąc pod uwagę art. 15 ustawy refundacyjnej [45] sunitynib kwalifikuje się do grupy limitowej 1079.0 Sunitynib

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

Opis modelu (struktura, dane wejściowe, założenia, itp.) dotyczą analizy ekonomicznej dla opakowania zawierającego 12,5 mg i 25 mg sunitynibu. W celu oceny opłacalności leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) sunitynibem (lekiem Sutent®, 37,5 mg dziennie) w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z BSC, skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro 2009*, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia) wobec obserwacji prowadzonej przez 22 miesiące (*Raymond 2011* [37]). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

Strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto w oparciu o dane z badania klinicznego *Raymond 2011* [37], dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinię eksperta medycznego. W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowego badania klinicznego oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont

czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (horyzont 10 lat będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywni). Długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 4 tygodni. Jest to okres zgodny z okresem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w badaniu *Raymond 2011* [37].
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty sunitynibu, koszty podania leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leków dodatkowych (analogi somatostatyny), koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych, koszty BSC oraz koszty opieki terminalnej.
- Do oszacowania kosztów sunitynibu oraz kosztów analogów somatostatyny wykorzystano medianę podawania leków zaczerpniętą z badania *Raymond 2011* [37], która uwzględnia przerwanie leczenia z powodu wystąpienia AE, progresji choroby oraz zgonu. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę z założeniem, że pacjenci kontynuują leczenie sunitynibem do czasu wystąpienia kolejnej progresji choroby.
- Założono, że pacjent jest objęty programem lekowym do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu [8].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.3. Parametry modelu

4.2.3.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [19] oraz z posteru *Ishak 2011* [18].

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) *Raymond 2011* [37] bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną sunitynibu podawanego wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (SUN+BSC) z placebo podawanym również z najlepszym leczeniem wspomagającym (PL+BSC) w leczeniu wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynych trzustki u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, u których doszło do progresji choroby. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym eksperymentem przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*).

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Raymond 2011* (ang. *initial analysis*) pochodzą z okresu obserwacji z datą odcięcia na dzień 15 kwietnia 2009 r. Istotnym jest także fakt, iż z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych (cenzurowanych) mediana OS nie mogła zostać oszacowana w żadnej z grup terapeutycznych. W tym przypadku, w momencie odcięcia (*data cutoff point*) większość pacjentów uczestniczących w badaniu nadal żyła.

We włączonym do analizy efektywności klinicznej badaniu skuteczność kliniczną sunitynibu oceniano na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), całkowitego przeżycia (OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie i oceny jakości życia wśród pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki u których doszło do progresji choroby [37].

Ponadto ukazała się aktualizacja do badania III fazy *Raymond 2011* [37]. Rezultatem aktualizacji badania *Raymond 2011* są odnalezione abstrakty i postery konferencyjne (*Raymond 2011 - update*) [46], w których zawarto nowe wyniki dotyczące OS po osiągnięciu mediany OS w obu ramionach terapeutycznych (data odcięcia na czerwiec 2010 r.) oraz PFS ocenianego retrospektywnie na podstawie BICR (*blinded independent central review*) skanów nowotworu. Szczegółowy opis aktualizacji do badania III fazy *Raymond 2011* zawiera analiza efektywności klinicznej [19].

W odnalezionym posterze *Ishak 2011* [18] została opisana metodyka oraz wyniki modelowania mającego na celu oszacowanie HR dla OS z korektą o efekt *crossover*.

4.2.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *Raymond 2011* [37] jest przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę. W związku z faktem, iż zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków analizowana próba kliniczna została przerwana, ocenę głównego punktu końcowego oparto na ocenie badaczy. Powyższe czynniki mogą wpłynąć na efekt leczniczy ocenianego leku. Dla analizowanego punktu końcowego (PFS) za datę odcięcia (ang. *date cutoff point*) przyjęto 15 kwietnia 2009. Do tego czasu, spośród 171 pacjentów poddanych procesowi randomizacji PFS wystąpiło u 81 pacjentów.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 2
Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: SUN+BSC vs PL+BSC (*Raymond 2011*)

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	Hazard względny* (95% CI)	Poziom istotności, p
<i>Raymond 2011</i> [37]	SUN+BSC	86	30	11,4 (7,4; 19,8)	0,42 (0,26; 0,65)	0,000118
	PL+BSC	85	51	5,5 (3,6; 7,4)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była ponad dwukrotnie większa w grupie pacjentów leczonych sunitynibem podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (11,4 miesiący) w porównaniu do grupy kontrolnej (5,5 miesiący). Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice znamienne statystycznie ($p < 0,001$) na korzyść ocenianej interwencji. A zatem dla zastosowanego okresu obserwacji stwierdzono klinicznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie sunitynibu w porównaniu do grupy placebo.

4.2.3.1.2 Całkowite przeżycie (OS)

Autorzy próby klinicznej *Raymond 2011* [37] poddali analizie całkowity czas przeżycia szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. Dane z badania dotyczące omawianego punktu końcowego nie były kompletne. Odnotowano 9 zgonów w grupie leczonej sunitynibem w porównaniu do 21 zgonów w grupie placebo.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 3
Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana OS w miesiącach (95% CI)**	Hazard względny* (95% CI)	Poziom istotności, p
<i>Raymond 2011</i> [37]	SUN+BSC	86	9	20,6** (20,6; NA)	0,40 (0,18; 0,86)	0,02**
	PL+BSC	85	21	brak oceny^		

* obliczono na podstawie dostępnych danych; **dane zaczerpnięte z wyników przedstawionych na stronie www.clinicaltrials.gov: *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors (NCT00428597)*; NA – górna granica przedziału ufności nie została osiągnięta; ^dla grupy placebo mediana OS nie mogła zostać oszacowana z powodu relatywnie wysokiej liczby zdarzeń cenzurowanych (uciętych)

Hazard względny obliczony na podstawie danych z badania *Raymond 2011* [37] wynosi 0,40 (95% CI: 0,18; 0,86). W związku z tym, ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 60% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (stratyfikowany *log rank* $p = 0,02$).

Należy jednak mieć na uwadze, że HR skalkulowany na podstawie danych z badania *Raymond 2011* [37] jest niedoszacowany, gdyż pacjenci w grupie placebo mogli przechodzić na terapię sunitynibem po wystąpieniu u nich progresji choroby lub po przedwczesnym przerwaniu badania. Powoduje to przeszacowanie efektów w grupie placebo i w konsekwencji niedoszacowanie HR dla populacji ITT. Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pacjentów) z powodu progresji choroby na leczenie sunitynibem przeszło łącznie aż 38 pacjentów (45%). Około 30% pacjentów przeszło na leczenie aktywne w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a około 50% w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

W odnalezionej pracy *Ishak 2011* [18] (poster dostarczony przez firmę Zlecającą) opisano wyniki oraz metodykę modelowania danych z badania III fazy w celu oszacowania OS z adjustacją

(korektą) efektu *crossover*. W celu adjustacji efektu *crossover* wykorzystano model RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). Model RPSFT bazuje na metodzie statystycznej, w której podjęto próbę oszacowania efektu leczenia sunitynibem, w przypadku gdy pacjenci z grupy placebo nie przechodziliby na leczenie sunitynibem. A zatem, w omawianym modelu została zachowana istota randomizacji. Omawiany model umożliwia oszacowanie czasu całkowitego przeżycia pacjentów pozostających jedynie w grupie PL+BSC (czas leczenia pacjentów po *crossover* jest modyfikowany tak, jakby pacjenci nie zmienili leczenia i stosowali do końca placebo).

Ze względu na założenie w modelu Markowa braku możliwości przechodzenia pacjentów z grupy placebo na aktywne leczenie sunitynibem w analizie podstawowej wykorzystano HR dla OS skalkulowany metodą RPSFT zaczerpnięty z pracy *Ishak 2011* [18]. Podobne założenie (wykorzystanie wyników modelu RPSFT), poczynili autorzy analiz ekonomicznych sporządzonych w innych krajach: *Soares* [41], *Johns* [22]. Ponadto model ten jest rekomendowany przez takie organy oceny technologii medycznych jak: NICE (*National Institute of Clinical Excellence in the UK*) i *Tandvards-och läkemedelsförmansverket in Sweden*.

Ponadto w analizowanym badaniu *Raymond 2011 - update* [46] skuteczność kliniczna sunitynibu w porównaniu do placebo była oparta m.in. o ocenę zaktualizowanego przeżycia całkowitego (OS) oraz oszacowanie wpływu analizowanej interwencji (SUN) na ten punkt końcowy poprzez zastosowanie różnych metod adjustacji (korekty) względem efektu zmiany leczenia.

Korekta na efekt *crossover* była realizowana przy użyciu trzech metod statystycznych:

- ucięcia w momencie *crossover* (dane dla pacjentów w grupie PL zostały ucięte przy zmianie leczenia na SUN);
- czaso-zależnej analizy modelem Cox'a (dane analizowane przy użyciu modelu Cox'a gdzie leczenie stanowiło współzmienną zależną od czasu; pacjenci poddani *crossover* mogli być zliczani zarówno w grupie PL przed zmianą leczenia, jak i w grupie SUN po zmianie leczenia – eliminacja efektu *crossover* z ramienia PL);
- modelu RPSFT (*rank-preserving structural failure time*) – model bezparametrowy tworzący estymator efektu oparty na randomizacji, przy założeniu, iż leczenie sunitynibem równomiernie wydłuża czas przeżycia wszystkich pacjentów; przy założeniu poprawności modelu możliwe jest obliczenie czasów przeżycia u wszystkich pacjentów w sytuacji ich pozostania w grupie PL; korekta czasu leczenia SUN po *crossover* umożliwia ukazanie sytuacji „co by było gdyby” pacjenci nie zmienili leczenia i stosowali do końca placebo.

Autorzy *Raymond 2011- update* [46] poddali analizie całkowity czas przeżycia (OS), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. Mediana OS w obu grupach terapeutycznych została osiągnięta (z datą odcięcia na czerwiec 2010 r.) przy odnotowaniu łącznie 73 przypadków

zgonu (43%): 34 zgonów w grupie SUN oraz 39 zgonów w grupie PL. Mediana czasu obserwacji wynosiła 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego bez korekty na *crossover*.

Tabela 4
Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)

Badanie	Interwencja	N	Liczba zdarzeń	Mediana OS w miesiącach (95% CI)	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
Raymond 2011 - update [46]	SUN+BSC	86	34	30,5 (20,6; NA)	0,737 (0,465; 1,168)	0,1926
	PL+BSC	85	39	24,4 (16,3; NA)		

NA – górna granica przedziału ufności nie została osiągnięta

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dotyczące OS z korektą na *crossover* wykonaną przy użyciu trzech wyżej opisanych metod.

Tabela 5
Hazard względny wystąpienia zgonu – analiza OS z korektą na *crossover*: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)

Badanie	Metoda korekty	Mediana OS w grupie PL [miesiące]	Hazard względny (95% CI)	Poziom istotności, p
			SUN+BSC vs PL+BSC	
Raymond 2011 - update [46]	Ucięcie w momencie <i>crossover</i>	16,3	0,416 (0,230; 0,752)	0,0029
	Czaso-zależna analiza (model Cox'a)	bd	0,468 (0,268; 0,818)	0,0077
	Model RPSFT	17,5	0,499 (0,351; 0,947)	0,0035

bd – brak danych

W analizie wrażliwości nie wykorzystano wartości HR = 0,737, ponieważ została ona obliczona dla populacji ITT i nie uwzględniała faktycznych zmian leczenia przez pacjentów w grupie PL+BSC co powodowało niedoszacowanie efektu dla ocenianej interwencji. Ponadto wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

W analizie wrażliwości wykorzystano wartości HR oszacowane wyżej opisanymi metodami skorygowane o efekt *crossover* (Tabela 5).

4.2.3.2. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:


- Koszty sunitynibu;
- Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego;

- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem sunitynibu w ramach programu lekowego;
- Koszty monitorowania leczenia;
- Koszty analogów somatostatyny (oktreotyd);
- Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC);
- Koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej (faza terminalna choroby).

Z uwagi na trudności związane z oszacowaniem kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (tj. koszty transportu chorego, specjalnej diety, utrzymania infrastruktury szpitala) w analizie zdecydowano ograniczyć się do kosztów bezpośrednich medycznych. Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy (NFZ, wspólna) nie przedstawiono kosztów pośrednich.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu *Excel*, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. Przyjęto, że program lekowy dla sunitynibu w pNET będzie finansowany od 2014 r. Z tego względu koszty dla sunitynibu oszacowano dla tego okresu, z uwzględnieniem marży hurtowej od 2014 r. W przypadku pozostałych leków ceny zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) i nie uwzględniono zmiany marż hurtowych w kolejnych latach, ponieważ trudno jest przewidzieć jak będą się zmieniać podstawy limitu poszczególnych grup leków.

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

- 
- Koszty wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego wyznaczono w oparciu o wycenę punktową z „Katalogu świadczeń i zakresów” zawartą w Załączniku nr 1 do Zarządzenia nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ dnia 19 października 2012 roku [50]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 51,96 PLN (średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym – onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]).
 - Koszt diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem sunitynibu wyznaczono w oparciu o załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”), Zarządzenie nr 27/2012/DGL oraz cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym [17, 51, 61].

- Koszty stosowania analogów somatostatyny (oktreotyd) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [35].
- Ceny leków stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [35].
- Koszty dotyczące leczenia działań niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) oszacowano z wykorzystaniem systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), zgodnie z aktualnie obowiązującymi metodami rozliczania leczenia szpitalnego. Źródło powyższych danych stanowiły katalogi świadczeń NFZ obowiązujące w roku 2012 zgodnie z Zarządzeniem Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [53, 60]. Cenę punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto na poziomie 51,96 PLN (na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]).
- Koszty opieki paliatywnej wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 listopada 2011 roku [59] (wraz z załącznikiem nr 1 [55] „Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”) oraz opinię eksperta medycznego.
- Ceny punktów świadczeń wyznaczone zostały na podstawie udostępnionego przez NFZ Informatora o umowach zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2012 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [17].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono w sposób szczegółowy oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych, które wykorzystano w dalszej części analizy.

4.2.3.2.1 Koszty sunitynibu

W sytuacji wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie do wysokości limitu finansowania. Obecnie sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [35, 52] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [3]).

Tabela 6
Preparaty zawierające sunitynib (grupa limitowa: 1079.0 Sunitynib)

The table content is completely redacted with black boxes.

Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis

Ponieważ w leczeniu pNET sunitynib stosuje się w dawce 37,5 mg, w przypadku utworzenia programu dla pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki, będą finansowane opakowania 28 tabl. zawierające dawkę 12,5 mg oraz 25 mg. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [45] (przyjęto, że pierwszym rokiem programu lekowego będzie rok 2014).

Tabela 7
Kalkukacja cen dla leku Sutent®

Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis

op – opakowanie; *cena zbytu leku uwzględniająca należny podatek od towarów i usług (VAT 8%); ** marża hurtowa od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu

Kwotę refundacji oraz dopłatę pacjenta w przypadku utworzenia programu lekowego dla sunitynibu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8
Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowania zawierające sunitynib stosowane w leczeniu pNET w przypadku utworzenia programu lekowego

Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis

op – opakowanie

Niezależnie od wielkości dawki w opakowaniu (12,5 mg, 25 mg) cena za mg sunitynibu wynosi [redacted] PLN od 2014 roku. Zgodnie z zalecanym dawkowaniem sunitynibu [8] oraz dawkowaniem z badania klinicznego *Raymond 2011* [37] oceniającego skuteczność sunitynibu w połączeniu z BSC w porównaniu z placebo wraz z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby przyjęto, że pacjenci stosują sunitynib w dawce 37,5 mg doustnie raz na dobę w sposób ciągły.

Koszt 1 cyklu terapii sunitynibem (28 dni) w przeliczeniu na jednego pacjenta z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) przy uwzględnieniu współczynnika *compliance* na poziomie 91,3% [37] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9
Kalkulacja kosztów 1 cyklu terapii sunitynibem w przeliczeniu na 1 pacjenta

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

4.2.3.2.2 Koszt związany z podaniem leku w ramach programu lekowego

Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10
Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	51,96	103,92	[17, 50]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym - onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]

Według opinii eksperta medycznego oraz na podstawie informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego [8] wydanie sunitynibu (droga doustna), odbywa się w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu [50]). [redacted]

4.2.3.2.3 Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego

W analizie ocenione zostały dodatkowe koszty, jakie poniesie płatnik publiczny (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia), związane z diagnostyką nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (badania przy kwalifikacji do leczenia) oraz z monitorowaniem terapii z zastosowaniem sunitynibu. Monitorowanie dotyczy zarówno czasu

leczenia pacjenta, jak i okresu po zakończeniu podawania leku do wystąpienia progresji choroby. Schemat monitorowania stanu pacjenta ustalono na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym oraz zgodnie z projektem programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki” dostarczonego przez firmę *Pfizer Polska Sp. z o.o* [36].

Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem obejmują:

- cytologicznie lub histologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki (według klasyfikacji *WHO* z 2000 r.);
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia: hemoglobiny, mocznika, kreatyniny, bilirubiny;
- oznaczenie aktywności: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, hormonu tyreotropowego (TSH);
- inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- badanie RTG klatki piersiowej;
- elektrokardiogram (EKG);
- pomiar ciśnienia tętniczego;
- inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z zarządzeniem nr 27/2012/DGL [61] przyjęto, że powyższe badania będą rozliczane w ramach świadczenia związanego z podaniem leku („Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”).

W celu monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sunitynibem wykonywane są badania obejmujące [36]:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia: hemoglobiny; kreatyniny; bilirubiny;
- oznaczenie aktywności: aminotransferazy alaninowej; aminotransferazy asparaginianowej; fosfatazy alkalicznej;
- EKG;
- badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;
- badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;
- inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [61]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń

realizowanych w programach lekowych z zastosowaniem sunitynibu, w ramach których finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programami lekowymi „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)” oraz „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [35, 52].

Tabela 11
Diagnostyka w programach lekowych z zastosowaniem sunitynibu

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	33	51,96	1 714,68	- rozliczane jednorazowo raz w roku lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1).	[17, 51]
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	34,4		1 787,42		

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym – onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]



4.2.3.2.4 Koszty monitorowania leczenia

Przy kosztach leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki należy uwzględnić także koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez lekarzy specjalistów. Założono, że monitorowanie leczenia pacjentów nie objętych programem lekowym oraz leczonych PL+BSC rozliczane będzie w ramach porady specjalistycznej 1-go typu w poradni onkologicznej [57].

Tabela 12
Koszt monitorowania pNET: porada specjalistyczna 1-go typu w poradni onkologicznej

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Porada specjalistyczna 1-go typu w poradni onkologicznej	3,5	9,96	34,86	[17, 56]

* Średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym - onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]

Na podstawie opinii eksperta medycznego przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się raz na 3 m-ce.

4.2.3.2.5 Koszty analogów somatostatyny

Analogi somatostatyny (oktreotydy, lanreotydy) finansowane są przez NFZ w ramach „Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów” również we wskazaniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki (rozpoznanie wg ICD-10: C25.4. Nowotwór złośliwy części wewnątrzwydzielniczej trzustki) [35, 49]. Poniżej przedstawiono charakterystykę dostępnych preparatów z grupy limitowej 1026.0 „Analogi somatostatyny” stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym [35].

Tabela 13
Preparaty z grupy limitowej 1026.0 „Analogi somatostatyny” stosowane w ramach chemioterapii

Nazwa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Źródła danych
Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz.	2 892,99	2 892,99	bezpłatne	48,22	[35]
Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz.	3 856,94	3 856,94	bezpłatne	42,85	
Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz a 0,5 ml	4 830,90	4 830,90	bezpłatne	40,26	
SOMATULINE PR®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol.s.subs. (+zest.)	2 298,49	1 727,85	bezpłatne	57,60	
Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp. a 1 ml	40,45	40,45	bezpłatne	161,80	
Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp. a 1 ml	52,00	52,00	bezpłatne	104,00	
Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5 608,13	5 608,13	bezpłatne	186,94	
Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	4 026,45	4 026,45	bezpłatne	201,32	
Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	2 468,36	2 468,36	bezpłatne	246,84	

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowy koszt analogów somatostatyny stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Tabela 14
Koszt stosowania analogów somatostatyny w ramach chemioterapii nowotworów

Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Waga punktowa 2012 jednostki leku [pkt.] [1 pkt = 1 PLN]	Nazwa, postać i dawka leku	Limit/mg [PLN]	Źródła danych
Oktreotyd	iniekcja	1 mg	1	Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	161,80	[49]
	iniekcja	1 mg	1	Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	104,00	
	iniekcja	1 mg	1	Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	186,94	
	iniekcja	1 mg	1	Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	201,32	
	iniekcja	1 mg	1	Sandostatin LAR®, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	246,84	
Lanreotyd	iniekcja	1 mg	1	SOMATULINE PR®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	48,22	
	iniekcja	1 mg	1	Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	42,85	
	iniekcja	1 mg	1	Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	40,26	
	iniekcja	1 mg	1	Somatuline Autogel®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	57,60	



Tabela 15
Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych o kosztach jednostkowych
5.08.05.0000010	Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	51,96	467,64	[17, 54]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym - onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]

Koszt stosowania oktreotydu obliczono na podstawie odsetków pacjentów otrzymujących analogi somatostatyny w badaniu *Raymond 2011* [37] (23 pacjentów w grupie SUN+BSC: 26,74% oraz 25 pacjentów w grupie PL+BSC: 29,41%). Na podstawie informacji z badania [37] przyjęto, że pacjenci będą stosowali analogi somatostatyny w okresie przyjmowania leku (tj. przez 4,6 miesiące w grupie stosującej sunitynib oraz 3,7 miesiące w grupie otrzymującej placebo).

W tabeli poniżej zestawiono zużycie i koszty stosowania analogów somatostatyny.

Tabela 16
Kalkulacja kosztów terapii oktreotydem w przeliczeniu na 1 pacjenta

4.2.3.2.6 Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)

W badaniu *Raymond 2011* [37] oceniającym skuteczność leczenia sunitynibem podawanym doustnie wraz z terapią wspomagającą nie podano informacji na temat zużycia leków stosowanych w BSC. Ponadto według opinii eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane i w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta. Jednakże za standard leczenia wspomagającego można uznać leczenie przeciwbólowe. Z tego względu w analizie oszacowano w ramach kosztu BSC jedynie koszty stosowania leków przeciwbólowych.

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest indywidualnie w zależności od rodzaju i natężenia bólu, skuteczności czy skutków ubocznych leków. W celu oszacowania średnich kosztów leczenia bólu w przebiegu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki założono następującą kolejność podawania leków (zgodnie z wytycznymi WHO [16, 47]):

[Redacted text]

[Redacted text block]

Wybrane preparaty stosowane w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta) refundowane leki w postaci kapsułek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku (szczegóły zamieszczono w załączniku - Tabela 74).

Tabela 17
Koszty wybranych leków przeciwbólowych

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

op – opakowanie

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

Tabela 18
Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego

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

Tabela 19
Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia

4.2.3.2.7 Koszty leczenia działań niepożądanych

W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u których doszło do progresji choroby. Uwzględniono jedynie działania niepożądane stopnia III/IV w skali NCICTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wymagające hospitalizacji oraz poważne działania niepożądane, które zostały zdefiniowane, jako działania niepożądane: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia, skutkujące trwałym inwalidztwem, prowadzące do wystąpienia nieprawidłowości genetycznych lub wad wrodzonych. Założono, że leczenie tego typu działań niepożądanych odbywa się w warunkach szpitalnych. Przyjęto, że uwzględnione ciężkie działania niepożądane występowały niezależnie od siebie, tj. wymagały oddzielnego leczenia.

Schematy leczenia zostały potwierdzone przez eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń oraz substancji stosowanych w leczeniu uwzględnionych działań niepożądanych, czyli tych, których HR ryzyka wystąpienia między porównywanymi grupami zaczerpnięty z badania *Raymond 2011* [37] wykazał istotność statystyczną.

Tabela 20
Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w przypadku leczenia ciężkich i poważnych działań niepożądanych

Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w leczeniu szpitalnym - onkologia kliniczna hospitalizacja na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]

Tabela 21
Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej w przypadku leczenia neutropenii

Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* 33,6 mln j.m. odpowiada 263 µg lenograstimu [9]

Tabela 22
Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego

Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja	Substancja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych.

Tabela 23
Charakterystyka kosztowa uwzględnionych działań niepożądanych

* Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Granocyte 34 [9] można stosować u pacjentów o powierzchni ciała do 1,8 m². Z uwagi na brak informacji o średniej powierzchni ciała pacjentów w badaniu *Raymond 2011* [37] do obliczeń przyjęto p. c. równą 1,8 m².

Oszacowanie kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych w oparciu o odsetki występowania poszczególnych działań niepożądanych dla populacji z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki (dane z badania *Raymond 2011* [37]) w zależności od przyjętej perspektywy przedstawiono w tabelach poniżej. Koszty leczenia działań niepożądanych obliczono jako iloczyn kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz odsetka pacjentów, u których to działanie wystąpiło.

Tabela 24
Zestawienie częstości występowania oraz kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta) – perspektywa NFZ

Tabela 25
Zestawienie częstości występowania oraz kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta) – perspektywa wspólna

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

4.2.3.2.8 Koszty opieki paliatywnej

Ze względu na nasilający się w ostatnich dniach życia ból u pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki, w analizie założono, że chorzy w ciągu ostatniego tygodnia życia wymagają specjalistycznej opieki paliatywnej. Na podstawie opinii eksperta medycznego do oszacowania kosztów wybrano oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne.

Tabela 26
Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej

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

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ w opiece paliatywnej i hospicyjnej – świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym na podstawie „Informatora o umowach na rok 2012” [17]

4.2.3.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń

4.2.3.3.1 Prawdopodobieństwo zgonu lub progresji

Prawdopodobieństwa przejść do stanu „zgon” oraz „progresja choroby” dla czterotygodniowych cykli modelu obliczono na podstawie rozkładu *Weibulla*. Dla celów predykcyjnych często pożądana jest znajomość kształtu podstawowych funkcji przeżycia oraz progresji w populacji. Do modelowania czasu przeżycia lub czasu do progresji proponuje się głównie rozkład wykładniczy, rozkład *Weibulla* oraz rozkład *Gomperta*. Rozkład *Weibulla* jest często stosowany w analizie przeżycia do modelowania sytuacji, gdy prawdopodobieństwo śmierci zmienia się w czasie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.2.3.4. Współczynnik compliance

W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* zaczerpnięty z badania *Raymond 2011* [37] na poziomie 91,3% dla grupy otrzymującej sunitynib, oszacowany jako stosunek podanych dawek do liczby planowanych dawek 37,5 mg/dobę.

4.2.3.5. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD (wyszukiwanie zakończono dnia 06.11.2012 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [6]. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczności pacjentów w „stanie wyjściowym” tj. przed progresją choroby oraz po wystąpieniu progresji. W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE.

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

1. Nieadekwatna populacja,

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

Strategię wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.4.

W 3 włączonych publikacjach/posterach konferencyjnych (*Johns 2012* [22], *Kansal 2011* [23], Rekomendacja SMC [43]) podano użyteczności do analizowanych stanów zdrowotnych w modelu.

Tabela 29
Zestawienie odnalezionych użyteczności stanów zdrowia w pNET

W badaniu *Raymond 2011* [37] natomiast, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza *EORTC QLQ-30*. Kwestionariusz ten zawiera pomiar 5 domen funkcjonalnych (fizycznej, zdolności do wykonywania czynności codziennych, funkcji poznawczych, emocjonalnych i społecznych), ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QoL) i skal objawów (zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcia, biegunki i skutki finansowe). Wartości wyjściowe były podobne w obu ramionach. Pacjenci w ramieniu SUN+BSC zgłaszali klinicznie i statystycznie istotne nasilenie biegunki, jak również znaczną tendencję do pogorszenia bezsenności w porównaniu do ramienia PL+BSC. Jednakże te dwa czynniki miały ograniczony wpływ na ogólną jakość życia (QoL), na 5 domen funkcjonalnych oraz na inne skale objawów, ponieważ żadna z nich nie wykazała klinicznie lub statystycznie istotnych różnic między porównywanymi grupami. Biorąc pod uwagę powyższe podjęto się próby skalkulowania średniej wartości użyteczności dla porównywanych grup w poszczególnych stanach zdrowotnych.

Użyteczności w stanie wyjściowym (przed wystąpieniem ponownej progresji choroby) uzyskano z badania *Raymond 2011* [37] poprzez przekalkulowanie użyteczności cząstkowych podanych w skali *EORTC QLQ-C30* w pierwszym cyklu leczenia na użyteczności w skali *EQ-5D*, rekomendowanej przez NICE do zastosowania w analizach ekonomicznych [31].

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości oceniono alternatywne wartości użyteczności w „stanie wyjściowym”, oszacowane za pomocą analizy regresji i danych o wielkości użyteczności w skali *EORTC QLQ C-30* w oparciu o dane z badania klinicznego *Raymond 2011* [37]. Podjęto również próbę oszacowania użyteczności w stanie „progresja choroby”. [REDACTED]

4.2.3.6. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu Markowa parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby przedstawiono poniżej. W celu zilustrowania jak kształtują się wartości oszacowanych prawdopodobieństw zgonu i progresji choroby w kolejnych cyklach modelu przedstawiono wartości dla pierwszych 6 cykli modelu.

Tabela 30
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności

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

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

*dane zaczerpnięte z modelu użyteczności kosztów

Tabela 31
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe

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

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

* przy założeniu, że pacjent rozpocznie program lekowy w 2014 r. [45]; ** przyjęto, że koszt opieki paliatywnej będzie doliczany w ciągu ostatniego tygodnia życia

4.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (SUN+BSC, PL+BSC) w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR oraz ICER. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy koszty-użyteczność i koszty-efektywność. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty - 3,5%.

Koszt sunitynibu wprowadzany do modelu to koszt za 1 mg substancji czynnej. Biorąc pod uwagę dawkowanie (37,5 mg/dobę), w przypadku wykorzystania ceny za opakowanie zawierające 28 kaps. w dawce 12,5 mg lub 25 mg sunitynibu wyniki i wnioski nie ulegną zmianie (będą takie same).

Jednostką efektywności w analizie koszty-użyteczność były lata życia skorygowane o jakość (QALY), natomiast w dodatkowej analizie koszty-efektywność zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia wolne od progresji (LYGPF).

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.3.2, a efektów zdrowotnych w rozdziale 4.2.3.1.

Tabela 32
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC dla dożywotniego horyzontu czasowego

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

[Redacted text]

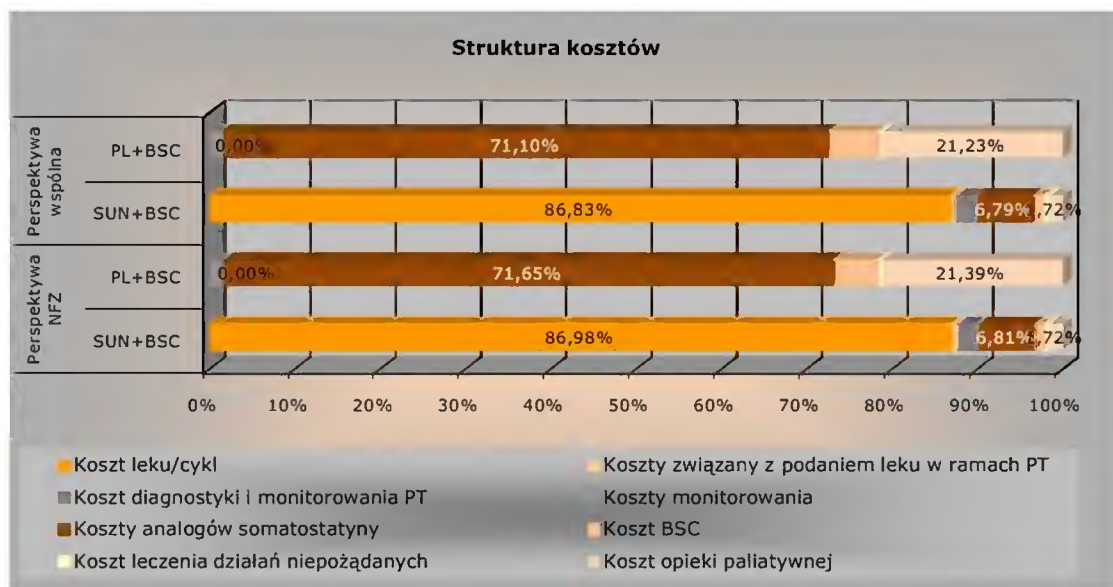
Tabela 33
Zestawienie kosztów dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC dla dożywotniego horyzontu czasowego

Największy udział w całkowitych wydatkach związanych z zastosowaniem sunitynibu mają koszty leku (86,98%/86,83% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej) oraz koszty analogów somatostatyny (6,81%/6,79% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej). W przypadku leczenia z zastosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego, największy udział mają również koszty analogów somatostatyny (71,65%/71,10% kosztów całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej) oraz koszty opieki paliatywnej (21,39%/21,23% wydatków całkowitych z perspektywy NFZ/wspólnej).

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wykres 3

Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których doszło do progresji choroby dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC



4.4. Wyniki analizy koszty-użyteczność

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla opakowań zawierających 28 tabl. w dawce 12,5 mg i 25 mg sunitynibu. Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (czas do zgonu) obliczono w porównaniu do placebo stosowanego wraz z najlepszą terapią wspomagającą (stanowiącą aktualną praktykę w Polsce). Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.



4.4.1. Analiza podstawowa

4.4.1.1. Perspektywa NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej z perspektywy NFZ, gdzie jednostką efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 34
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ

W dożywotnim horyzontie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET w przypadku zastosowania SUN+BSC oraz PL+BSC uzyskuje się efekt

zdrowotny odpowiednio w wysokości [REDACTED] QALY (różnica SUN+BSC versus PL+BSC wynosi [REDACTED] QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [REDACTED]

4.4.1.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, gdzie jednostką efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 35
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna [REDACTED]

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

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET w przypadku zastosowania SUN+BSC oraz PL+BSC uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości [REDACTED] QALY (różnica SUN+BSC versus PL+BSC wynosi [REDACTED] QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, z perspektywy wspólnej, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.4.2.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 36
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ [REDACTED]

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

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET w przypadku zastosowania SUN+BSC oraz PL+BSC uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości [REDACTED] QALY (różnica SUN+BSC versus PL+BSC wynosi [REDACTED] QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [REDACTED]

4.4.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-żyteczność przeprowadzonej z perspektywy wspólnej, [REDACTED] gdzie jednostką efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 37
Wyniki analizy koszty-żyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna (z uwzględnieniem RSS)

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

W dożywotnim horyzontie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET w przypadku zastosowania SUN+BSC oraz PL+BSC uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości [REDACTED] QALY (różnica SUN+BSC versus PL+BSC wynosi [REDACTED] QALY).

Wyniki analizy koszty-żyteczność z perspektywy wspólnej, z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, z perspektywy wspólnej, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [REDACTED]

4.4.3. Analiza wrażliwości

4.4.3.1. Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości

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

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 38
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności

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

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

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

p. -perspektywa

4.4.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [Redacted]

4.4.3.2.1 Perspektywa NFZ

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania SUN+BSC *versus* PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa NFZ

	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

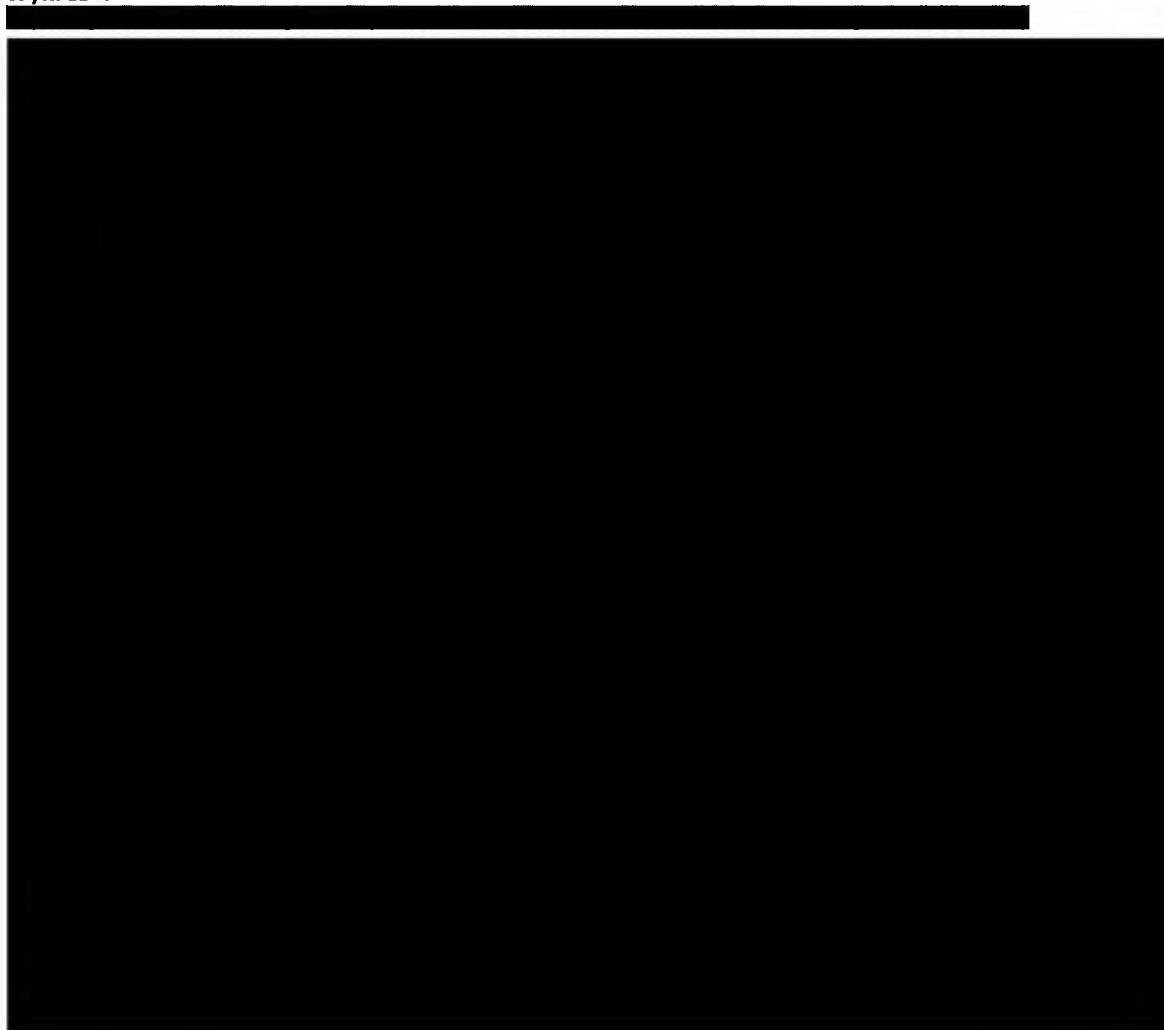
* w stosunku do stanu podstawowego

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

[Redacted text]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

Wykres 4



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie zgodnym z okresem obserwacji z badania *Raymond 2011 - update* [46]. W badaniach klinicznych dotyczących populacji chorych na nowotwory ciężko jest ustalić horyzont czasowy. Przyjęto, że horyzont czasowy dodatkowej analizy równy będzie medianie czasu obserwacji pacjentów w badaniu *Raymond 2011 - update* (26 miesięcy).

Tabela 40
Wyniki analizy dodatkowej dla maksymalnego czasu obserwacji z badania *Raymond 2011 - update*

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 26 miesięcznym horyzoncie czasowym (mediana czasu obserwacji pacjentów z badania klinicznego *Raymond 2011 - update* [46]) wykazały, że leczenie z udziałem SUN+BSC jest droższe, ale bardziej skuteczne od leczenia PL+BSC.

4.4.3.2 Perspektywa wspólna

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania SUN+BSC *versus* PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa wspólna [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]						[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* w stosunku do stanu podstawowego

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

[Redacted text]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

Wykres 5



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie zgodnym z okresem obserwacji z badania *Raymond 2011 - update* [46]. W badaniach klinicznych

dotyczących populacji chorych na nowotwory ciężko jest ustalić horyzont czasowy. Przyjęto, że horyzont czasowy dodatkowej analizy równy będzie medianie czasu obserwacji pacjentów w badaniu *Raymond 2011 - update* (26 miesięcy).

Tabela 42

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 26 miesięcznym horyzoncie czasowym (mediana czasu obserwacji pacjentów z badania klinicznego *Raymond 2011 - update* [46]) wykazały, że leczenie z udziałem SUN+BSC jest droższe, ale bardziej skuteczne od leczenia PL+BSC.

4.4.3.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

4.4.3.3.1 Perspektywa NFZ

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS, przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania SUN+BSC *versus* PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby zestawiono w tabeli poniżej.

* w stosunku do stanu podstawowego

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

[Redacted text]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.

Wykres 6



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie zgodnym z okresem obserwacji z badania *Raymond 2011 - update* [46] z uwzględnieniem RSS. W badaniach klinicznych dotyczących populacji chorych na nowotwory ciężko jest ustalić horyzont czasowy. Przyjęto, że horyzont czasowy dodatkowej analizy równy będzie medianie czasu obserwacji pacjentów w badaniu *Raymond 2011 - update* (26 miesięcy).

Tabela 44
Wyniki analizy dodatkowej dla maksymalnego czasu obserwacji z badania *Raymond 2011 - update*

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 26 miesięcznym horyzoncie czasowym (mediana czasu obserwacji pacjentów z badania klinicznego *Raymond 2011 - update* [46]) wykazały, że leczenie z udziałem SUN+BSC jest droższe, ale bardziej skuteczne od leczenia PL+BSC.

4.4.3.3.2 Perspektywa wspólna

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), z uwzględnieniem RSS, przedstawiające różnicę kosztów oraz zmianę procentową współczynnika ICUR dla porównania SUN+BSC *versus* PL+BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, u dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa wspólna

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* w stosunku do stanu podstawowego

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

[Redacted text]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawia poniższy wykres.



[Redacted text block]

4.4.4.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 47
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA [Redacted]

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

Tabela 48
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA

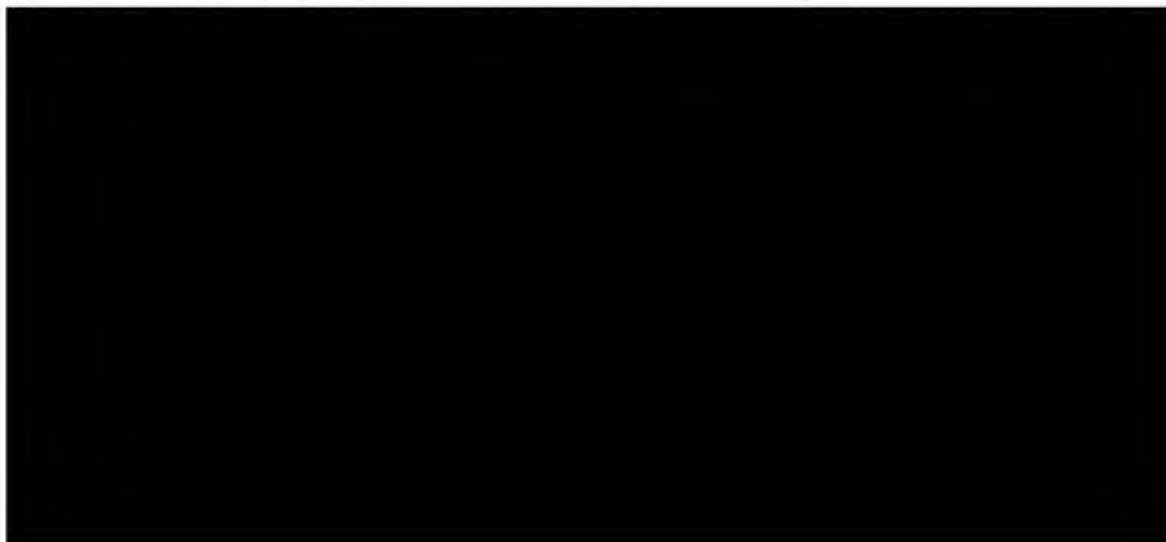
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

op - opakowanie

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

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

Wykres 9
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA [redacted]



4.5. Wyniki dodatkowej analizy koszty-efektywność

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-efektywność dla opakowań zawierających 28 tabl. w dawce 12,5 mg i 25 mg sunitynibu, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICER dla przyjętego horyzontu czasowego (czas do zgonu) obliczono w porównaniu do placebo stosowanego wraz z najlepszą terapią wspomagającą (stanowiącą aktualną praktykę w Polsce). Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

Tabela 50
Wyniki analizy koszty-efektywność (LYGPF) dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC

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

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib (12,5 mg, 25 mg) wraz z BSC jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC zarówno, gdy rozważanym efektem zdrowotnym są zyskane lata życia (LYG) jak i zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF).

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [Redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej. Natomiast koszt zyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby (LYGPF) przy zastąpieniu PL+BSC sunitynibem stosowanym wraz z BSC wynosi [Redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

4.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

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

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.11.2012 r.

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

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową sunitynibu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 6.6). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 6.6.1.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji oraz limity ograniczające wyszukiwanie do analiz ekonomicznych zastosowane w bazie *PubMed* (ta sama strategia wyszukiwania w poszczególnych bazach) zamieszczono w załączniku (Rozdział 6.6).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych zaprezentowanych w abstraktach konferencyjnych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu

w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (Soares 2012 [41], Johns 2012 [22], Kansal 2011 [23], Casciano 2012 [7], Chi-Chan 2012 [10]). Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 6.6.2.

Scottish Medicines Consortium (SMC) 9 maja 2011 roku wydało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych pacjentów, z progresją choroby [43]. W rekomendacji tej zostały przedstawione wyniki niepublikowanej analizy koszty-użyteczność oceniającej SUN+BSC versus PL+BSC, która została przedstawiona SMC przez producenta. W rozdziale 6.6.2 zestawiono podstawowe założenia i wyniki wpływające z opisanej w SMC analizy ekonomicznej.

4.7. Ograniczenia analizy

Rzadkość występowania pNET znacząco ogranicza ilość danych dotyczących leczenia i rokowania, które są dostępne w tej grupie pacjentów. Sytuacja ta prowadzi do najważniejszych ograniczeń modelu i analizy. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy:

- Niniejsza analiza wiąże się z kilkoma ograniczeniami. Jednym z nich jest fakt, iż analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. Wykorzystanie danych tylko z jednego źródła, może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych znacznym błędem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w analizie, pochodzące z publikacji Raymond 2011 [37] odnoszą się do populacji docelowej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Sutent® [8]. Przedstawiono zatem wyniki zdrowotne dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia preparatem Sutent®.
- W analizie podstawowej przyjęto założenie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Sutent® (w zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu) i uwzględniono wcześniejsze przerwanie leczenia części pacjentów wskutek wystąpienia działań niepożądanych czy też rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia progresji (do oszacowania zużycia sunitynibu wykorzystano dane na temat mediany czasu przyjmowania leku zaczerpniętej z badania klinicznego Raymond 2011 [37] wynoszącej 4,6 miesiąca). Niestety również przyjęcie takiej strategii wiąże się z ograniczeniami, które mogą wpłynąć na wartość współczynnika ICUR/ICER. Przyjęty czas terapii (4,6 miesiąca) jest prawdopodobnie zaniżony ze względu na znamienne dłuższe przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z pNET stosujących terapię SUN+BSC (mediana czasu do wystąpienia progresji wynosi 11,4 miesiąca (95% CI: 7,4; 19,8)).
- Mając świadomość, że przyjęcie założeń analizy podstawowej może zaniżyć wartość ICUR/ICER rozważono w ramach analizy wrażliwości wariant konserwatywny, w którym nie uwzględniono mediany podawania sunitynibu (wariant ten nie uwzględnia sytuacji w której leczenie zostało przerwane na skutek np. AE). Ostatecznie należy mieć na uwadze, że współczynnik ICUR/ICER z pewnością zawiera się w przedziale utworzonym przez wartości oszacowane w analizie

podstawowej oraz w analizie wrażliwości z założeniem konserwatywnym co do długości terapii sunitynibem.

- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Sutent® [8] w przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawkowanie w badaniu III fazy [37] również mogło być modyfikowane w zależności od toksyczności oraz AE, jednakże nie było wystarczających danych pomocnych w oszacowaniu średniej podawanej dawki sunitynibu. Ponieważ brak jest danych o średniej dawce leku w populacji docelowej pacjentów z pNET, trudno stwierdzić jak bardzo został zawyżony bądź zaniżony współczynnik ICUR/ICER. Jednakże w sytuacji braku odpowiednich danych przyjęcie założeń konserwatywnych (dawkowanie równe 37,5 mg/dobę) stanowi standardowe postępowanie, które wpływa na zwiększenie wiarygodności analizy. Należy mieć również na uwadze, że przyjęcie założeń konserwatywnych w tej sytuacji gwarantuje, że współczynnik ICUR/ICER nie przekroczy oszacowanej wartości.
- Z powodu braku szczegółowych danych w badaniu *Raymond 2011* [37] odnośnie do zużycia zasobów związanych z najlepszym leczeniem wspomagającym, koszty BSC zostały oszacowane z uwzględnieniem jedynie leczenia przeciwbólowego (według opinii eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane i silnie zależy od stanu zdrowia pacjenta, jednakże za standard leczenia wspomagającego można uznać leczenie przeciwbólowe). Nie wpływa to na wartość współczynnika ICUR/ICER gdyż koszt BSC nie jest różniący pomiędzy rozważanymi grupami terapeutycznymi (nie podano w badaniu *Raymond 2011* [37] odsetka pacjentów stosujących BSC w poszczególnych grupach). Jednakże koszt całkowity porównywanych grup terapeutycznych w rzeczywistości może być wyższy.
- Dodatkowe ograniczenie analizy może wynikać ze sposobu szacowania kosztów działań niepożądanych. W analizie założono, że występują one niezależnie. W rzeczywistości więcej niż dwa lub więcej działań niepożądanych może wystąpić jednocześnie. W związku z tym, że niejednokrotnie wymagają one zastosowania tych samych procedur leczniczych, które będą wykonywane w tym samym czasie, koszty leczenia działań niepożądanych mogą być przeszacowane.
- Istnieje niewielka liczba źródeł, które zawierają dane na temat użyteczności w wysoko zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych trzustki. Wartość użyteczności dla „stanu wyjściowego” uzyskano z badania *Raymond 2011* [37] poprzez przekalkulowanie użyteczności cząstkowych podanych w skali *EORTC QLQ-C30* w pierwszym cyklu leczenia na użyteczności w skali *EQ-5D*. Dla stanu modelu „progresja choroby” wartość użyteczności zaczerpnięto ze szkockiej rekomendacji dla leku Sutent® w analizowanym wskazaniu wydanej przez *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [43]. Ponadto podjęto się próby oszacowania użyteczności w stanie „progresja choroby” w celu uzyskania alternatywnych wartości użyteczności. Otrzymana średnia wartość użyteczności (0,596) jest zbieżna z wartością zawartą w szkockiej rekomendacji. Wartości skrajne wykorzystano w analizie wrażliwości.

4.8. Dyskusja i wnioski






Walidacja modelu

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

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją. Odnaleziono jedynie informacje na temat dwóch otwartych (*open-label*) badań (NCT00428220, NCT00443534) będących przedłużeniem analizowanego badania *Raymond 2011* [37], do których włączani byli pacjenci, po odkodowaniu, w momencie stwierdzenia u nich progresji choroby. W ramach tych badań chorym otrzymującym placebo zaproponowano dostęp do aktywnego leczenia sunitynibem. Nie było możliwe porównanie wyników modelu z wynikami badań *open-label*, gdyż jedno z nich jest w fazie rekrutacji (NCT00428220), natomiast wyniki drugiego badania (NCT00443534) nie zostały jeszcze opublikowane (zakończone w grudniu 2011 r.).

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych zaprezentowanych w abstraktach konferencyjnych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (*Soares 2012* [41], *Johns 2012* [22], *Kansal 2011* [23], *Casciano 2012* [7], *Chi-Chan 2012* [10]). Opis odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 6.6.2. Odnaleziono również szkocką rekomendację dla produktu Sutent®, w której opisano główne założenia i wyniki analizy ekonomicznej.

W formie tabelarycznej zestawiono porównanie wyników niniejszej analizy (perspektywa NFZ) z odnalezionymi analizami zagranicznymi biorąc pod uwagę zastosowaną technikę analityczną (CUA), ocenianą populację (pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki), komparator (BSC) oraz horyzont czasowy (dożywni).

Parametr	Różnica QALY/LYG	ICUR/ICER*	Technika analityczna/horyzont czasowy	Dyskontowanie
SUN+BSC versus PL+BSC				
				
<i>Soares 2011</i> (poster) [41]	nd/1,83	nd/24 035 € ≈ 98 563 PLN	CEA/dożywni (10 lat)	5% dla kosztów 5% dla efektów
<i>Johns 2011</i> (poster) [22]	1,39/2,33	22 587€/13 458€ ≈114 557 PLN/ 68 256 PLN	CUA, CEA/dożywni (10 lat)	3,5% dla kosztów 3,5% dla efektów

Parametr	Różnica QALY/LYG	ICUR/ICER*	Technika analityczna/horyzont czasowy	Dyskontowanie
Kansal 2011 (poster) [23]	0,78/1,32	52 401€/31 067€ ≈ 214 886 PLN/127 400 PLN	CUA, CEA/dożywni (10 lat)	4% dla kosztów 1,5% dla efektów
Chi-Chan 2012 (abstrakt) [10]	0,70/1,18	29 808\$/17 662\$ ≈ 94 295 PLN/55 872 PLN		5% dla kosztów 5% dla efektów
Rekomendacja SMC [43]	1,39/nt	24 098€/nt ≈ 122 220 PLN/nt	CUA/dożywni (10 lat)	bd

nd - nie dotyczy; * przy założeniu średniego kursu € (1 € = 4,1008 PLN), £ (1 £ = 5,0718 PLN) oraz \$ (1 \$ = 3,1634 PLN) z dnia 28.11.2012 r., zaczerpniętych z internetowej strony Narodowego Banku Polskiego (NBP)

W w/w analizach porównujących SUN+BSC vs PL+BSC zaobserwowano, podobnie jak w niniejszej analizie, że leczenie sunitynibem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty zdrowotne.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność PL+BSC w porównaniu z SUN+BSC. Jednakże przeprowadzono analizę wyników na podstawie danych o medianie czasu przeżycia pacjentów z wysoko zróżnicowanym neuroendokrynnym rakiem trzustki od momentu diagnozy [14].

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [45] oraz Raportem w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej 103/130 wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski 2012 r., poz. 836) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **35 267 PLN** [58]. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 35 267 PLN, tj. **105 801 PLN/QALY**.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [48], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

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

Przyjmując powyższe progi opłacalności (105 801 PLN [2]) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR/ICER wynikająca z zastosowania sunitynibu wraz z BSC zamiast placebo+BSC u pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki, u których doszło do progresji choroby wskazuje, iż terapia sunitynibem wraz z BSC jest technologią efektywną kosztowo.

Wnioski końcowe

Terapia sunitynibem wraz z BSC wydłuża przeżycie chorych, którzy nie mają do wyboru innej aktywnej opcji terapeutycznej o [REDACTED] oraz przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe [REDACTED]. Dodatkowo oceniana interwencja przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji o [REDACTED]. Należy mieć na uwadze, że analiza została przeprowadzona dla populacji docelowej pacjentów z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi i krótką średnią długością życia. Ponadto należy podkreślić fakt, iż jest to interwencja innowacyjna i dająca aktywne leczenie w Polsce w grupie pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki, u których doszło do progresji choroby.

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH PNET

5.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji leku Sutent® zawierającego sunitynib (opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg), w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours - pNET*) w Polsce.

Na niniejsze opracowanie składają się również analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz dyskusja dotycząca aspektów społecznych i etycznych wprowadzenia refundacji preparatu Sutent®.

5.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji terapii sunitynibem, w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu lekowego, w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (plik *BIA_Sutent.xlsm*).

5.2.1. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 5.3.

5.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji sunitynibu (leku Sutent®) stosowanego w leczeniu pNET przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programów lekowych (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

5.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji sunitynibu, stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu lekowego, przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. W chwili obecnej sunitynib finansowany jest ze środków publicznych poprzez chemioterapię niestandardową. Zgodnie z art. 70 ust. 1 ustawy o refundacji ten rodzaj finansowania będzie funkcjonował do końca 2013 roku. W związku z powyższym analiza wydatków płatnika publicznego będzie obejmowała lata 2014-2015.

Ze względu na nieznaczne tempo wzrostu zachorowalności na nowotwór złośliwy trzustki, przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Sutent® w ramach programu lekowego. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [45]).

5.2.4. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących populacji osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) w Polsce, danych epidemiologicznych zawartych w literaturze medycznej oraz opinii eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji [15, 20, 33, 46].

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie danych o rocznej liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu.

Prognozowaną wielkość udziałów po wprowadzeniu programu z zastosowaniem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET oszacowano na podstawie opinii eksperta medycznego. W związku z prognostycznym charakterem danych wielkość udziałów w rynku preparatu Sutent® stosowanego w leczeniu pNET może być obciążona pewną dozą niepewności. Trudno jest dokładnie (i z całą pewnością) przewidzieć jak we wciąż zmieniających się realiach (uwzględniając również wpływ wprowadzenia Ustawy refundacyjnej na rynek leków refundowanych) rozłoży się sprzedaż leku w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

W celu obliczenia kosztów związanych z leczeniem przy użyciu uwzględnionych schematów terapeutycznych posłużono się danymi pochodzącymi z randomizowanego badania klinicznego *Raymond 2011* [37], na którym oparto zarówno analizę ekonomiczną, jak i analizę efektywności klinicznej [19]. Ponadto wykorzystano taryfikatory opłat za świadczenia medyczne regulowane rozporządzeniami Ministra Zdrowia oraz zarządzeniami Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w oparciu o system Jednorodnych Grup Pacjentów wprowadzony przez NFZ od 1 lipca 2008 roku. Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z najlepszych dostępnych źródeł (MZ, NFZ). Szczegółowe źródła danych na temat kosztów jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce oraz polskim warunkom ekonomicznym przedstawiono w rozdziale 4.2.3.2. Dane dotyczące kosztów leczenia sunitynibem, w szczególności cenę *ex-factory* produktu uzyskano od producenta leku - firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

5.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent®) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki;
- scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki.

Rysunek 2

Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz „istniejący”: Sunitynib jest lekiem, który hamuje receptory kinazy tyrozynowej biorące udział we wzroście nowotworów, patologicznej angiogenezie, a także rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Podawany w monoterapii został od niedawna zarejestrowany w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [13]. Obecnie sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [35, 52] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [3]). Należy podkreślić, że zgodnie z art. 70 ust. 1 ustawy o refundacji ten rodzaj finansowania będzie funkcjonował do końca 2013 roku. Zatem w scenariuszu „istniejącym” w założonym horyzoncie czasowym sunitynib w leczeniu p-NET nie będzie finansowany ze środków publicznych.

Zgodnie z zasadami postępowania opracowanymi przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych (PSGN 2008) [25, 26], w leczeniu nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (GEP NET) zaleca się zastosowanie między innymi:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych;

- analogów somatostatyny znakowanych Iterm-90 i Lutetem-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (*Grade C*);
- chemioterapii w leczeniu m.in. progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym oraz progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub biologicznym;
- interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET);
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, sorafenib, temsirolimus jest obiecujące, ale wymaga potwierdzenia (wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają ewerolimusa).

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz dane dotyczące rejestracji preparatów w Polsce w poniższej tabeli przedstawiono interwencje (zarówno ocenianą interwencją, jak i technologie alternatywne) stosowane w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby wraz z podaniem trybu finansowania [3, 35].

Tabela 51
Oceniana interwencja oraz technologie alternatywne wg rejestracji oraz dostępności w Polsce w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET [3, 35]

Interwencja	Rejestracja w Polsce w pNET	Refundacja w Polsce w pNET	Tryb finansowania	Źródła danych
Sunitynib	tak	brak danych	Program lekowy: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ).	[3, 35]
Ewerolimus	tak	brak danych	Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”, „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia”, „Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Program lekowy: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.	[3, 35]
Chemioterapia	nie	tak*	Streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna; cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd: W ramach chemioterapii nowotworów, za wyjątkiem streptozotocyny.	[3, 25, 26, 27, 35]
Długodziałające analogi somatostatyny	tak	tak**	Oktreotyd i lanreotyd: Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Akromegalia”, „Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych”, „Leczenie guzów wydzielających insulinę”, „Leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia” katalog substancji. W ramach chemioterapii nowotworów.	[3, 25, 26, 27, 35]
Analogi somatostatyny znakowane Iterm-90 i Lutetem-177	tak	brak danych	brak danych	[3]

bd - brak danych (nie otrzymano informacji z NFZ w związku z czym nie można stwierdzić, że niniejsze substancje stosowane są w przedmiotowym wskazaniu [3]); *w ramach katalogu chemioterapii (brak informacji o streptozotocynie), ** w ramach wykazu leków refundowanych (leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia) [35];

Biorąc pod uwagę przeanalizowane informacje na temat: aktualnych polskich standardów leczenia analizowanej populacji pacjentów, praktyki klinicznej, wytycznych AOTM, opinii eksperta medycznego, zarejestrowane wskazania oraz dostępność wyżej wymienionych alternatywnych świadczeń stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby zdecydowano, że w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zostaną uwzględnione te same technologie, co w analizie efektywności klinicznej oraz analizie ekonomicznej (SUN+BSC, PL+BSC).

5.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano bezwzględny (wyrażony w wartościach monetarnych) oraz procentowy wpływ na roczne koszty z perspektywy płatnika publicznego wynikający z wprowadzenia sunitynibu w leczeniu pNET na „wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” stosowanych w programach lekowych, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytycznymi AOTM przedstawiono (dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego) również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Rozważono strategie leczenia, które oceniano w analizie ekonomicznej opisanej we wcześniejszych rozdziałach (SUN+BSC, PL+BSC).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości oraz scenariuszu minimalnym i maksymalnym opisano odpowiednio w rozdziale 5.5 oraz 5.6.

5.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

5.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zostały przedstawione w rozdziale 4.1.8.

5.2.9. Współczynnik compliance

W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* z badania *Raymond 2011* [37] na poziomie 91,3% dla grupy otrzymującej sunitynib, oszacowany jako stosunek podanych dawek do liczby planowanych dawek 37,5 mg/dobę.

5.3. Oszacowanie populacji

Nowotwory neuroendokryne (ang. *neuroendocrine tumors*, NET) są guzami wywodzącymi się z komórek rozproszonego układu endokrynnego, przy czym przedrostek „neuro” podkreśla ich cechy charakterystyczne, odróżniające je od innych guzów układu wewnątrzwydzielniczego [20]. Wśród NET można wyróżnić guzy czynne oraz nieczynne hormonalnie, z czego obie formy mogą mieć charakter złośliwy lub niezłośliwy. Wśród złośliwych NET jedynie raki wysoko zróżnicowane posiadają zdolność wydzielniczą, w przeciwieństwie do nisko zróżnicowanych raków, które są nieczynnymi hormonalnie nowotworami. Spośród najczęściej występujących guzów neuroendokrynych układu pokarmowego około: 50% stanowią rakowiaki (w 90% złośliwe), 30% - guzy nieczynne hormonalnie (w 70% złośliwe) oraz 15% guzy insulinowe (w 10% złośliwe) [28]. Wielkość odsetków poszczególnych typów nowotworów neuroendokrynych i ich lokalizacja podawana w poszczególnych opracowaniach różni się bardzo wyraźnie z powodu odmiennych kryteriów klasyfikacji [20].

Nowotwory neuroendokryne trzustki (pNET) są chorobą rzadką i stanowią zaledwie 4% wszystkich NET [20]. pNET należą do grupy guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET). GEP-NET stanowią 0,5% wszystkich nowotworów występujących u człowieka i 2% wszystkich guzów przewodu pokarmowego [42]. Najnowsze dane pochodzące z 2011 roku szacują zapadalność GEP-NET na poziomie 2,5-5,0/100 000 osób na rok, a chorobowość na poziomie 35 na 100 000 osób [33]. A zatem, to w układzie pokarmowym lokalizuje się aż 70% wszystkich NET [20]. Częstość ich występowania (podobnie jak w danych powyżej) szacowana jest również na poziomie 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe [20].

W danych opublikowanych w latach 2008-2010 stwierdza się, iż guzy neuroendokryne trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu i stanowią około 2%-10% wszystkich przypadków. Zapadalność na pNET w powyższych opracowaniach szacuje się na poziomie 4-12/1 mln populacji/rok [21, 25, 26, 29, 40]. Szczyt zapadalności na pNET przypada na piątą dekadę życia, z niewielką przewagą u kobiet [25, 29]. Warto zauważyć, iż większość zdiagnozowanych chorych z pNET (ok. 65%) to pacjenci z nieoperacyjną lub przerzutową postacią choroby [34, 46].

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjętej w analizie wpływu na budżet, obliczono przewidywaną liczbę osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2015. Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [15]. W tabeli poniżej

przedstawiono prognozowaną liczbę osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) w Polsce w latach 2013-2015.

Tabela 52
Prognozowana liczba osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2015

Rok	Prognozowana liczba osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2015			Źródła danych
	Mężczyźni	Kobiety	Łączna liczba	
2013	14 782 544	16 326 699	31 109 243	[15]
2014	14 781 728	16 330 836	31 112 564	
2015	14 772 582	16 325 490	31 098 072	

Populację pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki obliczono przy następujących założeniach:

- przyjęto zapadalność GEP-NET na poziomie 3,8/100 000/rok [33] (ze względu na różny zakres zapadalności na pNET podawany w różnych badaniach, w analizie scenariuszy skrajnych rozważono warianty z uwzględnieniem minimalnej zapadalności: 2,5/100 000/rok [33]; maksymalną zapadalność zaczerpnięto z raportu AOTM, w którym ekspert medyczny określił wielkość populacji na poziomie 300 przypadków rocznie [3]);
- szacuje się, że około 10% GEP-NET stanowią wysoko zróżnicowane nowotwory trzustki [20] (stopień złośliwości G1 i G2 wg najbardziej aktualnej klasyfikacji opublikowanej przez WHO w 2010 roku [24, 44], szczegółowe informacje zamieszczono w załączniku 6.7).

Kalkulację szacowanej liczby dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w latach 2013-2015 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53
Kalkulacja populacji chorych z wysoko zróżnicowanym pNET w Polsce

Parametr	Rok			Źródła danych
	2013	2014	2015	
Populacja osób dorosłych w Polsce (> 18 r. ż.)	31 109 243	31 112 564	31 098 072	[15]
Zapadalność na GEP-NET (min, max)	3,8/100 000/rok (2,5/100 000/rok; 5/100 000/rok)			[33]
Szacowana liczba zachorowań na GEP-NET	1 167	1 167	1 166	kalkulacja
Odsetek wysoko zróżnicowanych pNET	10%			[20]
Szacowana liczba zachorowań na wysoko zróżnicowane pNET	117	117	117	kalkulacja

5.3.1.1. Populacja docelowa

Preparat Sutent® w postaci kapsulek zawierający sunitynib w dawce 12,5 mg oraz 25 mg wskazany jest w leczeniu (na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [8]):

- nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;
- zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych;
- wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

W niniejszej analizie zbadano, jaki wpływ na budżet NFZ będzie miała refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu w leczeniu pNET zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci spełniający m.in. następujące kryteria [36]:

- wiek większy lub równy 18 lat;
- potwierdzone cytologicznie lub histologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;
- udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (*the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Populację docelową pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby kwalifikujących się do leczenia sunitynibem oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w Tabeli 53 oraz opinii eksperta medycznego. Szacowany procent populacji z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Potwierdzenie odsetka można znaleźć w doniesieniu konferencyjnym *Valle 2011* [46]. Spośród tych pacjentów, na podstawie opinii eksperta medycznego, u [REDACTED] chorych występuje progresja choroby. W tabeli poniżej zamieszczono wartości na podstawie których, oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu stosowanego w leczeniu pNET.

Tabela 54
Wartości na podstawie których, oszacowano populację docelową

Parametr	Odsetek		Źródła danych
	średnia	(min; max)	
Szacowany procent populacji z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki	[REDACTED]	[REDACTED]	[Opinia eksperta medycznego,

Parametr	Odsetek		Źródła danych
	Średnia	(min; max)	
Szacowany procent populacji z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby	■	■	46]

Szacowaną roczną liczbę nowych przypadków z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u chorych, u których doszło do progresji choroby w latach 2013-2015 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Sutent.xlsm*).

Tabela 55
Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2013-2015

Rok	Szacowana liczba pacjentów w populacji docelowej
2013	■
2014	■
2015	■

Bazując na wytycznych AOTM [1], wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy.

Według opinii eksperta medycznego z analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-431-20/2011 [3] liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania sunitynibu w skali roku stanowi grupa 300 pacjentów. Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu w leczeniu pNET wielkość ta jest przeszacowana (nie uwzględnia populacji z nieoperacyjnymi, pNET, u których doszło do progresji choroby).

5.3.1.2. Zestawienie oszacowań populacji docelowej

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. liczba dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których doszło do progresji choroby);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba pacjentów z nieoperacyjnym wysoko zróżnicowanym pNET, u których doszło do progresji choroby);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Zgodnie z informacją otrzymaną od firmy Zlecającej obecnie jest 5 pacjentów leczonych sunitynibem w pNET w ramach chemioterapii niestandardowej; biorąc pod uwagę art. 70 ust. 1 ustawy o refundacji ten rodzaj finansowania (chemioterapia niestandardowa) będzie funkcjonował do końca 2013 roku [45].

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach [39] przedstawiono również roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją.

Tabela 56
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
	Rok 2013	Rok 2014	Rok 2015
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	■
Populacja docelowa wskazana we wniosku	■	■	■
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. „nowy”)	■	■	■

5.3.1. Udziały w rynku

5.3.1.1. Scenariusz „istniejący”

Spodziewany odsetek populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby i którzy będą otrzymywać terapię z udziałem sunitynibu podawanego doustnie w sposób ciągły w okresie najbliższych dwóch lat oszacowano przy wykorzystaniu wyznaczonej wielkości populacji docelowej oraz w oparciu o opinię eksperta medycznego na temat odsetka pacjentów stosujących dany schemat leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania (ponieważ wybór terapii w rzeczywistości zależy od lekarza i chorego oraz zamożności ośrodka) i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach. Z tego względu założenie to przeanalizowano w ramach analizy wrażliwości.

Uwzględniając opisaną powyżej praktykę kliniczną oraz opinię eksperta medycznego w scenariuszu „istniejącym” założono, że leczenie z udziałem BSC obejmie [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii (SUN+BSC, PL+BSC) stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET w populacji docelowej analizy w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 57
Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym”

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący” – lata 2014, 2015
Sunitynib+BSC	■
PL+BSC	■

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący” – lata 2014, 2015
łącznie	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 10
Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET – scenariusz „istniejący”



5.3.1.2. Scenariusz „nowy”

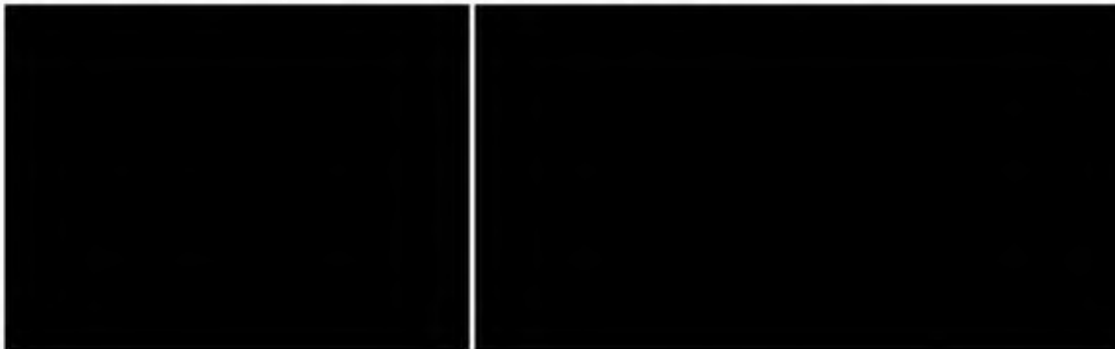
W scenariuszu „nowym” założono, że po wprowadzeniu refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [REDACTED] obecnie leczonych BSC zakwalifikuje się do programu leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET sunitynibem (wielkość ta obejmuje pacjentów, którzy obecnie otrzymują leczenie z zastosowaniem sunitynibu w ramach chemioterapii niestandardowej). Według opinii eksperta medycznego nie wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostaną objęci programem lekowym, ponieważ każdy program posiada określone kryteria kwalifikacji (m.in. stan ogólny pacjenta, badania biochemiczne, itp.). Biorąc pod uwagę powyższe informacje w analizie podstawowej przyjęto, że [REDACTED] będzie się kwalifikowało do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu. Oznacza to, że preparat Sutent® przejmie część obecnego rynku BSC.

Tabela 58
Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „nowym”

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”	
	Rok 2014	Rok 2015
SUN+BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
PL+BSC	[REDACTED]	[REDACTED]
łącznie	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 11
Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych, u których doszło do progresji choroby – scenariusz „nowy”



5.3.2. Koszty

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano następujące źródła kosztów bezpośrednich, związanych z postępowaniem medycznym w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby:

- Koszty sunitynibu;
- Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem sunitynibu w ramach programu lekowego;
- Koszty monitorowania leczenia;
- Koszty analogów somatostatyny (oktreotyd);
- Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC);
- Koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej (faza terminalna choroby).

Szczegółowe dane dotyczące kosztów leczenia przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale „Koszty jednostkowe i zużycie zasobów” (rozdział 4.2.3.2).

Cenę hurtową sunitynibu w kolejnych latach programu lekowego obliczono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” obowiązującej od 1 stycznia 2012 roku [45] tj. marża hurtowa od roku 2014 – 5% urzędowej ceny zbytu. Przyjęto, że rok 2013 będzie stanowił stan aktualny, w którym sunitynib w leczeniu pNET finansowany jest w ramach programu chemioterapii niestandardowej (marża hurtowa leku w roku 2013 wynosi 6% urzędowej ceny zbytu [45]).

Tabela 59
Cena hurtowa sunitynibu w kolejnych latach programu

Substancja chemiczna	Cena hurtowa za mg [PLN]	
	Rok 2013	Od roku 2014
sunitynib	■	■

W przypadku pozostałych leków ceny zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia i nie uwzględniono zmiany marż hurtowych w kolejnych latach, ponieważ trudno jest przewidzieć jak będą się zmieniać podstawy limitu poszczególnych grup leków.

Roczne koszty całkowite dla SUN+BSC (opakowania zawierające 28 tabl. 12,5 mg i 25 mg) oraz PL+BSC przypadające na pacjenta objętego programem lekowym z zastosowaniem sunitynibu pochodzą z modelu skonstruowanego w analizie użyteczności i efektywności kosztów. W tabeli poniżej przedstawiono roczne koszty uwzględnionych schematów leczenia przypadające na jednego pacjenta z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Tabela 60
Koszty uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przypadające na 1 pacjenta w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Rok 2013*		Rok 2014 i lata następne	
	SUN+BSC	PL+BSC	SUN+BSC	PL+BSC
Koszt sunitynibu [PLN]	■	■	■	■
Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■	■
Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego [PLN]	■	■	■	■
Koszty monitorowania leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszty analogów somatostatyny [PLN]	■	■	■	■
Koszt BSC [PLN]	■	■	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	■	■	■	■
Koszt opieki paliatywnej** [PLN]	■	■	■	■
Całkowity roczny koszt przypadający na pacjenta [PLN]	■	■	■	■

* w roku 2013 sunitynib w leczeniu pNET finansowany jest w ramach programu „chemioterapia niestandardowa”, cenę leku obliczono zgodnie z marżą hurtową obowiązującą w 2013 r.; **przyjęto, że koszt opieki paliatywnej będzie doliczany w ciągu ostatniego tygodnia życia

5.3.3. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem sunitynibu (12,5 mg i 25 mg) oraz BSC posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego. Przyjęto, że w pierwszym roku programu (2014 r.) [REDACTED] zostanie objętych leczeniem z udziałem sunitynibu. Ponieważ sunitynib w leczeniu pNET jest stosowany do momentu wystąpienia progresji lub zgonu, do oszacowania rocznych kosztów przypadających na pacjenta uwzględniono medianę przyjmowania leku z badania *Raymond 2011* [37] wynoszącą 4,6 miesięcy, uwzględniającą progresję choroby, działania niepożądane oraz przerwanie leczenia. W drugim roku programu leczeniem z zastosowaniem sunitynibu zostanie objętych również 13 pacjentów.

Szacowaną liczbę pacjentów dla scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Schemat leczenia	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2014	2015	2014	2015
SUN+BSC	■	■	■	■
PL+BSC	■	■	■	■

5.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane w rozdziale 5.2 oraz 5.3 oszacowano koszt całkowity leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w Polsce w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2013), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (leku Sutent®). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie *MS Excel* (plik *BIA_Sutent.xlsm*).

Wyniki przedstawiono bez i z [REDACTED] (odpowiednio, rozdział 5.4.1 i 5.4.2). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]

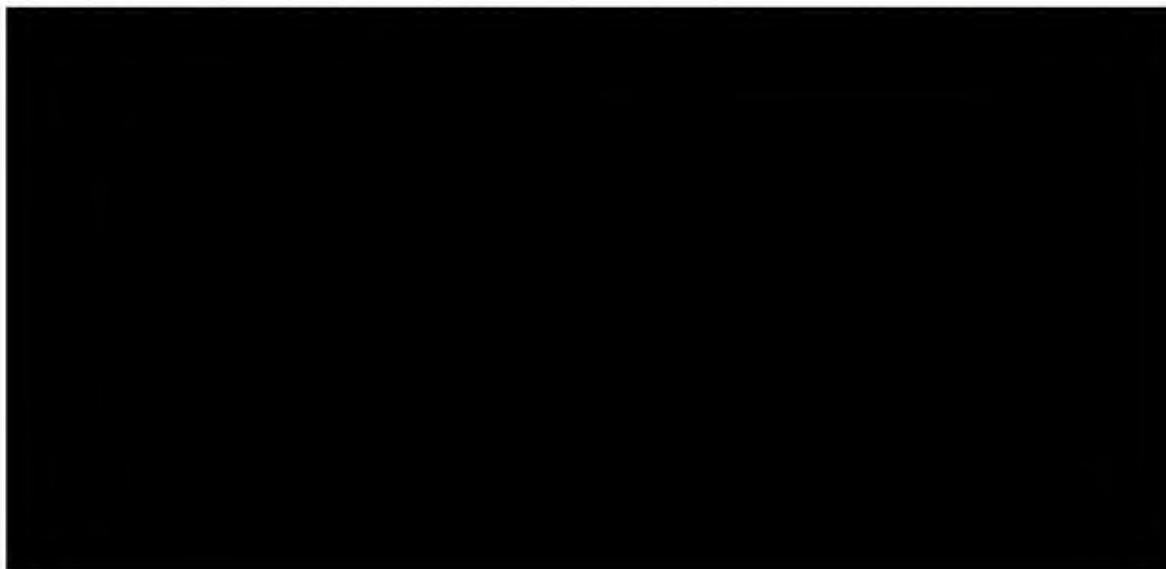
* sunitynib jest finansowany w ramach programu „chemioterapia niestandardowa” nie dłużej niż do końca 2013 r. [45]

W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED] (zmiana odpowiednio o [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”).

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (SUN+BSC, PL+BSC) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (rozdział 5.7).

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 12
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ



5.4.2. Wyniki BIA

W poniższej tabeli zaprezentowano całkowite wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET (stan aktualny, scenariusz „istniejący”, scenariusz „nowy”) oraz wydatki inkrementalne w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Sutent® w ramach programu lekowego w okresie dwóch lat od jego wprowadzenia

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Tabela 63
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym

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

technologii (SUN+BSC, PL+BSC) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (rozdział 5.7).

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 13
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ [REDACTED]



5.5. Analiza wrażliwości

5.5.1. Założenia analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Badano zmiany następujących parametrów:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 64
Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości - porównanie SUN+BSC versus PL+BSC

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

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

5.5.2. Wyniki analizy wrażliwości [Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiające koszty całkowite oraz inkrementalne związane z leczeniem populacji docelowej sunitynibem (12,5 mg oraz 25 mg) wraz z BSC oraz placebo wraz z BSC w przypadku zmiany jednego z uwzględnionych w analizie parametrów, a także zmianę kosztów inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej [Redacted] zamieszczono poniżej.

Tabela 65
Wyniki analizy wrażliwości [Redacted]

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

[Redacted]				
				1
				1

Graficzne przedstawienie wyników analizy wrażliwości (procentowa zmiana inkrementalnych wydatków w stosunku do analizy podstawowej) dla scenariusza „nowego” w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 14

Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego [redacted]



5.5.3. Wyniki analizy wrażliwości [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiające koszty całkowite oraz inkrementalne związane z leczeniem populacji docelowej sunitynibem (12,5 mg oraz 25 mg) wraz z BSC oraz placebo wraz z BSC w przypadku zmiany jednego z uwzględnionych w analizie parametrów, a także zmianę kosztów inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej [redacted] zamieszczono poniżej.

Tabela 66

Wyniki analizy wrażliwości [redacted]

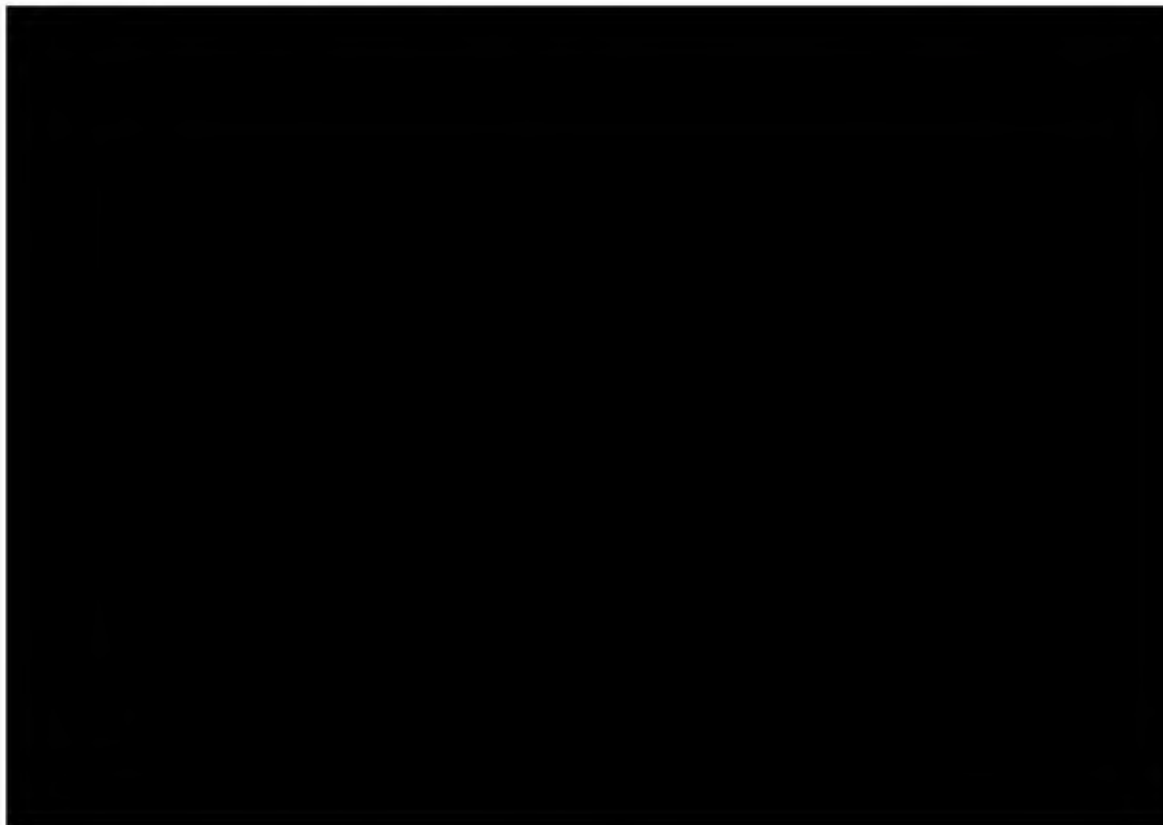
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Graficzne przedstawienie wyników analizy wrażliwości (procentowa zmiana inkrementalnych wydatków w stosunku do analizy podstawowej) dla scenariusza „nowego” w dwuletnim horyzoncie czasowym pokazano na poniższym wykresie.

Wykres 15

Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego



5.6. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

5.6.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Istotnym parametrem wpływającym na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kierowani do leczenia sunitynibem. W celu oszacowania minimalnej i maksymalnej wielkości populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia za pomocą sunitynibu w ramach programu lekowego wykorzystano, odpowiednio, minimalny/maksymalny osetek zapadalności na nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP-NET) oraz minimalny/maksymalny odsetek pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby. Szczegóły dotyczące założeń przyjętych w scenariuszach zostały zebrane w poniższej tabeli.

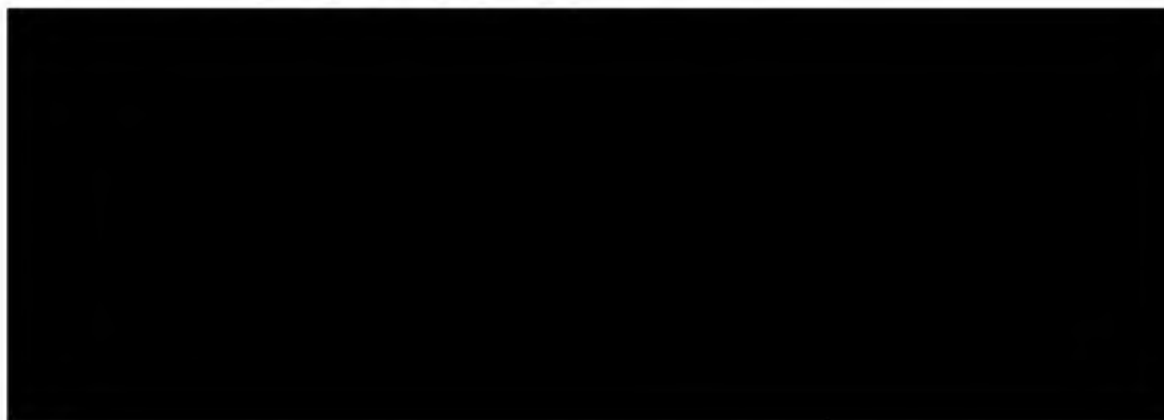
wydatki dodatkowe w wysokości [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przy założeniu realizacji scenariusza „maksymalnego” przyniesie budżetowi NFZ wydatki dodatkowe w wysokości [REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 16

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego [REDACTED]



5.6.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych [REDACTED]

Całkowite i dodatkowe koszty płatnika publicznego (NFZ) związane z refundacją sunitynibu (12,5 mg oraz 25 mg) w rozważanym wskazaniu w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych, a także zmianę kosztów dodatkowych w stosunku do analizy podstawowej [REDACTED]
[REDACTED] przedstawiono poniżej.

Tabela 69

Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych [REDACTED]

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

		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

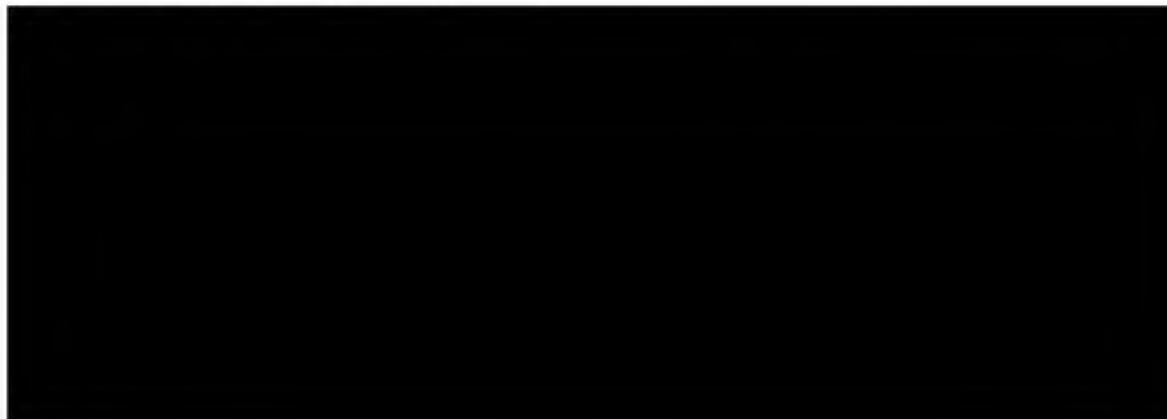
Refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przy założeniu realizacji scenariusza „minimalnego” przyniesie budżetowi NFZ wydatki dodatkowe w wysokości [REDACTED]

Refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przy założeniu realizacji scenariusza „maksymalnego” przyniesie budżetowi NFZ wydatki dodatkowe w wysokości [REDACTED]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 17

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego



5.7. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [45] przeprowadzono analizę racjonalizacyjną. Wyniki przedstawiono w osobnym dokumencie.

5.8. Korzyści zdrowotne terapii sunitynibem

Korzyść zdrowotną leczenia sunitynibem, wyrażoną liczbą dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz dodatkowych zyskanych lat życia (LYG), w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby obliczono jako iloczyn prognozowanej liczby pacjentów populacji docelowej (patrz Tabela 61) oraz efektu zdrowotnego (QALY/LYG) wyznaczonego jako średnia efektów uzyskanych w porównaniu SUN+BSC *versus* PL+BSC (na podstawie analizy ekonomicznej sunitynibu – patrz rozdział 4), ważonej udziałami poszczególnych schematów w prognozowanej populacji docelowej pacjentów (patrz rozdział 5.3.1). Efekty zdrowotne dla każdej z interwencji przyjęto na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie użyteczności i efektywności kosztów. W populacji docelowej uzyskaną korzyść zdrowotną przedstawiono w horyzoncie dożywotnim.

Przewidywany zysk zdrowotny w postaci dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu (QALY), wynikający z zastosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki w populacji docelowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 70
Zysk zdrowotny programu – zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) w populacji docelowej

Refundacja sunitynibu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przyniesie następującą korzyść zdrowotną w postaci dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY):

- W wyniku zastosowania w populacji docelowej w roku 2014 sunitynibu () zamiast BSC () w porównaniu z warunkami bez refundacji zyskuje się dodatkowych QALY;
- W wyniku zastosowania w populacji docelowej w roku 2015 sunitynibu () zamiast BSC () w porównaniu z warunkami bez refundacji zyskuje się dodatkowych QALY.

Poniżej przedstawiono korzyści zdrowotne w postaci zyskanych lat życia (LYG), uzyskane w populacji docelowej, wynikające z zastosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki.

Tabela 71
Zysk zdrowotny programu – zyskane lata życia (LYG) w populacji docelowej

Refundacja sunitynibu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przyniesie następującą korzyść zdrowotną w postaci dodatkowych lat życia (LYG):

- W wyniku zastosowania w populacji docelowej w roku 2014 sunitynibu () zamiast BSC () w porównaniu z warunkami bez refundacji zyskuje się dodatkowych LYG;
- W wyniku zastosowania w populacji docelowej w roku 2015 sunitynibu () zamiast BSC () w porównaniu z warunkami bez refundacji zyskuje się dodatkowych LYG.

5.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Sunitynib jest substancją dostępną w postaci kapsułek, wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz). Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Obecnie sunitynib znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w „Leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)” oraz w „Leczeniu raka nerki” [35, 52].

W listopadzie 2010 roku EMA (ang. *European Medicines Agency*) zatwierdziła nowe wskazanie sunitynibu (preparat Sutent® firmy *Pfizer*) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u chorych, u których doszło do progresji choroby. Obecnie w leczeniu pacjentów z NET sunitynib jest dostępny w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem MZ [3]).

Refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Lek Sutent® podawany byłby w postaci doustnej, a więc w sposób, w jaki często praktykowane jest podawanie leków przeciwnowotworowych – nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

5.10. Aspekty społeczne i etyczne

Guzy neuroendokryne trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu. U obu płci występują z podobną częstością, a najwyższa zapadalność przypada na 6. dekadę życia. Populację korzystającą z leczenia sunitynibem będą stanowili dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet jak i mężczyzn, szczególnie w postaci czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu całkowitego przeżycia.

Preparat Sutent® jest lekiem zawierającym substancję czynną sunitynib, która jest lekiem przeciwnowotworowym, hamującym liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych. W leczeniu pNET, zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg doustnie raz na dobę w sposób ciągły [8].

W listopadzie 2010 roku EMA (ang. *European Medicines Agency*) zatwierdziła nowe wskazanie sunitynibu (preparat Sutent® firmy *Pfizer*) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u chorych, u których doszło do progresji choroby [13].

Dnia 12 kwietnia 2011 r. panel doradczy FDA poparł większością głosów (8:2) rozszerzenie wskazań dla leku Sutent® o leczenie zaawansowanych guzów neuroendokrynnych trzustki. Ekspertki potwierdzili, iż potencjalne korzyści wynikające z leczenia sunitynibem przewyższają ryzyko jego

stosowania, które niesie ze sobą takie efekty uboczne, jak niewydolność nerek i serca. Jednak skuteczność leku w leczeniu rzadkiego typu nowotworów (pNET) wymaga potwierdzenia w dodatkowych badaniach [19].

Dnia 28 maja 2012 r. została wydana rekomendacja Prezesa AOTM nr 20/2012 w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby” [4].

Jak dotąd NICE nie wydał rekomendacji dotyczącej stosowania sunitynibu w analizowanym wskazaniu. Podobną sytuację obserwujemy w Nowej Zelandii (PTAC) oraz Kanadzie (CADTH), gdzie do tej pory brak jest rekomendacji dla ww. terapii. Jedynie na stronach SMC (Szkocja) [43], HAS (Francja), CBG MEB (Holandia), AWMSG (Walia) oraz pCODER ERC (Kanada) odnaleziono pozytywne rekomendacje odnośnie leku Sutent® w leczeniu pNET [19]. Natomiast w Australii (PBAC) wydano negatywną rekomendację dla preparatu Sutent® w analizowanym wskazaniu [19].

Obecnie sunitynib finansowany jest z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programów lekowych „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [35, 52] oraz w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z pNET [3]. Leczenie pNET sunitynibem w ramach programu lekowego począwszy od stycznia 2014r. zapewni pacjentom leczonym aktualnie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej kontynuację aktywnego, skutecznego leczenia. Brak decyzji refundacyjnej dla sunitynibu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET w ramach nowego programu lekowego spowoduje brak dostępu do skutecznej metody leczenia. Terapią stosowaną w Polsce w analizowanym wskazaniu zgodnie z opinią eksperta medycznego jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Opinia eksperta z raportu AOTM (AOTM-OT-431-20/2011) [3], potwierdza, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie ma technologii alternatywnej, która może zastąpić technologię wnioskowaną. Zatem brak pozytywnej decyzji dot. refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego może doprowadzić do sytuacji, w której jedyną dostępną dla pacjentów opcją terapeutyczną pozostanie BSC.

Refundacja sunitynibu w ramach programu lekowego leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów oraz stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Nie powoduje ona problemów społecznych takich jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie

stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Stosowanie leku Sutent® nie wiąże się z potrzebą zapewnienia pacjentowi dodatkowej poufności postępowania, uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania, ani z koniecznością szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody.

Decyzja o refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałyby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałyby się jedynie z utworzeniem nowego programu lekowego i włączeniem go do „Wykazu programów zdrowotnych (lekowych)”. Decyzja o refundacji sunitynibu nie wpłynęłaby negatywnie na prawa człowieka ani prawa pacjenta.

pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do sunitynibu (preparatu Sutent®) umożliwi najciężej chorym pacjentom możliwość kontynuacji leczenia a tym samym dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na wydłużenie ich życia, a także życia bez progresji choroby. Należy podkreślić, iż zwiększenie dostępności do tak skutecznego leku, jakim jest Sutent® znacząco poprawi wskaźniki efektywności leczenia w Polsce, co w ostatnim czasie jest deklarowanym celem Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Istotnym jest również fakt, iż akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych [1]. Zdaniem specjalistów każdy pacjent powinien mieć taki sam dostęp do najskuteczniejszych terapii nowotworowych, a jednocześnie powinien być traktowany indywidualnie ze względu na specyficzny przebieg choroby.

5.11. Ograniczenia analizy

Lek Sutent® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem może być stosowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, raka nerki oraz nowotworów neuroendokrynych trzustki. Niniejsza analiza dotyczy populacji chorych stosujących sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [8, 36].

Z powodu trudności, jakie sprawia dokładne oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia, stosowanych u chorych z pNET posłużono się opinią eksperta medycznego. W rzeczywistości liczba pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia sunitynibem może być inna. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania, ponieważ wybór terapii w praktyce zależy od lekarza i chorego oraz zamożności ośrodka i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach. Z tego względu w kalkulatorze sporządzonym w programie *MS Excel* przetestować można założenia dotyczące udziału w rynku sunitynibu (w zakresie 0-100%) oraz BSC (w zakresie 0-100%).

5.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji sunitynibu (leku Sutent®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. brak refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego i „nowy”, w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. [REDACTED]

Wyniki analizy

[REDACTED] W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[REDACTED] W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET [REDACTED] [REDACTED] roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc po uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (SUN+BSC, PL+BSC) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (rozdział 5.7).

Wnioski końcowe

Guzy neuroendokryne trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Sutent® zapewni chorym z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby kontynuację leczenia, a tym samym dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji leku Sutent® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy w poszczególnych scenariuszach. Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy NFZ.

Tabela 72
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

6. ZAŁĄCZNIK

6.1. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programów lekowych dla sunitynibu

Tabela 73
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programów lekowych dla sunitynibu [35]

Nazwa programu lekowego	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia imatinibem albo sunitynibem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badanie ogólne moczu, 3) aktywność transaminaz wątrobowych, 4) stężenie bilirubiny, 5) aktywności fosfatazy zasadowej, 6) poziom albumin, 7) tomografia komputerowa, 8) EKG. <p>2. Monitorowanie leczenia imatinibem albo sunitynibem:</p> <p>Badania kontrolne należy przeprowadzać podczas każdej wizyty świadczeniobiorcy - nie rzadziej niż raz na 4-6 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 2) badanie ogólne moczu, 3) aktywność aminotransferaz wątrobowych, 4) stężenie bilirubiny, 5) aktywność fosfatazy zasadowej, 6) poziom albumin, 7) tomografia komputerowa (badanie TK należy wykonywać co 2 miesiące w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia i następnie co 3 miesiące). Należy oceniać zmiany pod względem różnic ich wielkości (skala RECIST) i gęstości. 	
Diagnostyka w programie leczenia raka nerki	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sunitynibem, sorafenibem lub ewerolimusem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym, 2) morfologia krwi z rozmazem, 3) oznaczenie stężenia hemoglobiny, 4) oznaczenie stężenia mocznika, 5) oznaczenia stężenia kreatyniny, 6) oznaczenie stężenia bilirubiny, 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), 10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) - dla sunitynibu i sorafenibu, 11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy, 12) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych, 13) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym, 14) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej, 15) badanie RTG klatki piersiowej, 16) badanie KT lub MR mózgu - w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów), 17) elektrokardiogram (EKG), 18) pomiar ciśnienia tętniczego, 19) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, 	[35]

Nazwa programu lekowego	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	Źródła danych
	<p>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny, 3) oznaczenia stężenia kreatyniny, 4) oznaczenie stężenia bilirubiny, 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7) oznaczenie aktywności LDH, 8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) co 6 tygodni - w przypadku leczenia sunitynibem, 2) co 4 tygodnie - w przypadku leczenia sorafenibem, 3) co 4 tygodnie - w przypadku leczenia ewerolimusem.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <p>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru, 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT, 3) EKG, 4) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż co 12 tygodni, 2) przed zakończeniem: a) co drugiego kursu leczenia - w przypadku sunitynibu, b) co trzeciego kursu leczenia - w przypadku sorafenibu, c) co trzeciego kursu leczenia - w przypadku ewerolimusu, 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub Choi.</p>	

6.2. Leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory

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

Tabela 74
Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory

	-	-	-			-	-	
	-	-	-			-	-	
	-	-	-			-	-	
	-	-	-			-	-	-
	-	-	-			-	-	
	-	-	-			-	-	
	-	-	-			-	-	

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

Sunitynib (Sutent®) w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET)
- analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	

Tabela 77
Kalkulacja wartości użyteczności w stanie „progresja choroby”

6.5. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET).

Tabela 78
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	sunitinib	2 457
2.	"sunitinib" [Supplementary Concept]	1 484
3.	sunitynib	0
4.	sunitinib malate	2 457
5.	sutent	2 470
6.	5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide	2
7.	5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	0
8.	5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	2
9.	n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide	1
10.	pha2909040ad	0
11.	su 11248	2 463
12.	su 011248	2 457
13.	su011248	2 460
14.	su11248	2 484
15.	su 10398	3
16.	su10398	0
17.	su010398	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2 508

Tabela 79
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	sunitinib	49
2.	sunitynib	0
3.	"sunitinib malate"	8
4.	sutent	11
5.	"5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide"	0
6.	"5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
7.	"5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
8.	"n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide"	0
9.	pha2909040ad	0
10.	"su 011248"	0
11.	"su 11248"	0
12.	"su11248"	3
13.	"su011248"	0
14.	"su 10398"	0
15.	"su 010398"	0
16.	"su010398"	0
17.	"su10398"	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	51

Tabela 80
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry - utility weight (data wyszukiwania 05.11.2012 r.)

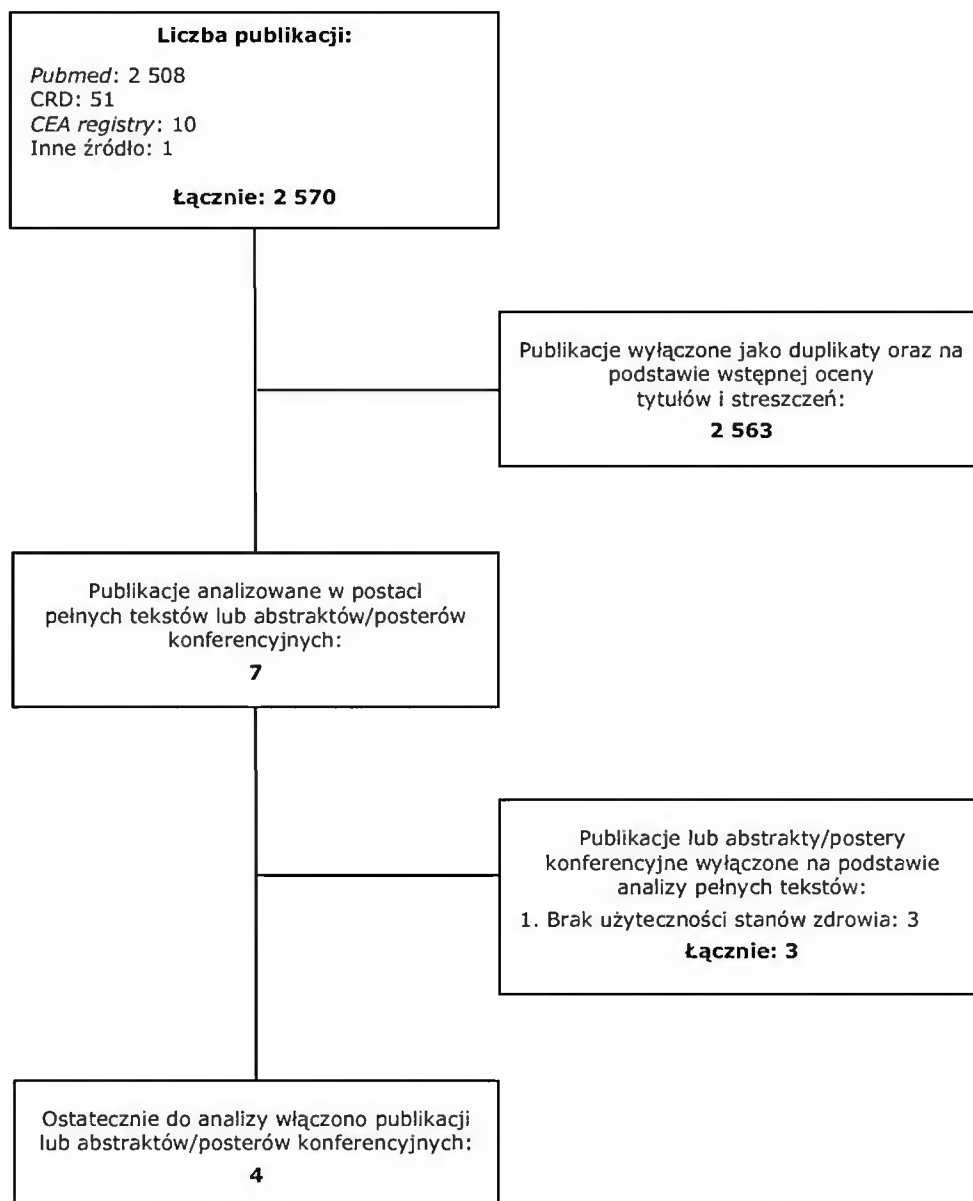
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
1.	pancreatic neuroendocrine	0
2.	pNET	0
3.	neuroendocrine tumor	0
4.	sunitinib	43

W ramach przeglądu *The Cost Effectiveness Analysis Registry Database* zidentyfikowano 43 wartości użyteczności pacjentów stosujących sunitynib znajdujących się w 10 publikacjach.

6.5.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Wykres 18
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



6.6. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET).

Tabela 81
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	sunitinib	2 457
2.	"sunitinib" [Supplementary Concept]	1 484
3.	sunitynib	0
4.	sunitinib malate	2 457
5.	sutent	2 470
6.	5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide	2
7.	5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 Indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	0
8.	5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide	2
9.	n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide	1
10.	pha2909040ad	0
11.	su 11248	2 463
12.	su 011248	2 457
13.	su011248	2 460
14.	su11248	2 484
15.	su 10398	3
16.	su10398	0
17.	su010398	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2 508

Tabela 82
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 06.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	(sunitinib):ti,ab,kw	102

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
2.	(sunitynib):ti,ab,kw	0
3.	"sunitinib malate":ti,ab,kw	11
4.	(sutent):ti,ab,kw	6
5.	"5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide":ti,ab,kw	0
6.	"5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide":ti,ab,kw	0
7.	"5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide":ti,ab,kw	0
8.	"n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide":ti,ab,kw	0
9.	"pha2909040ad":ti,ab,kw	0
10.	"su 11248":ti,ab,kw	0
11.	"su 011248":ti,ab,kw	1
12.	"su011248":ti,ab,kw	0
13.	"su11248":ti,ab,kw	7
14.	"su 10398":ti,ab,kw	0
15.	"su 010398":ti,ab,kw	0
16.	"su10398":ti,ab,kw	0
17.	"su010398":ti,ab,kw	0
18.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	104

Tabela 83
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	'sunitinib'/exp OR sunitinib	9 771
2.	'sunitinib malate'/exp OR 'sunitinib malate'	9 585
3.	sunitinib	9 771
4.	'sunitinib malate'	306
5.	sunitynib	9 771
6.	sutent	1 847
7.	'5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1h-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide'	1
8.	'5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide'	1

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
9.	'5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide'	0
10.	'n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide'	0
11.	pha2909040ad	0
12.	'su 011248'	139
13.	'su 11248'	1 173
14.	'su11248'	185
15.	'su011248'	21
16.	'su 10398'	0
17.	'su 010398'	2
18.	'su010398'	0
19.	'su10398'	0
20.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19)	9 787

Tabela 84
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	sunitinib	49
2.	sunitynib	0
3.	"sunitinib malate"	8
4.	sutent	11
5.	"5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolyldenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide"	0
6.	"5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolyldenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
7.	"5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide"	0
8.	"n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide"	0
9.	pha2909040ad	0
10.	"su 011248"	0
11.	"su 11248"	0
12.	"su11248"	3

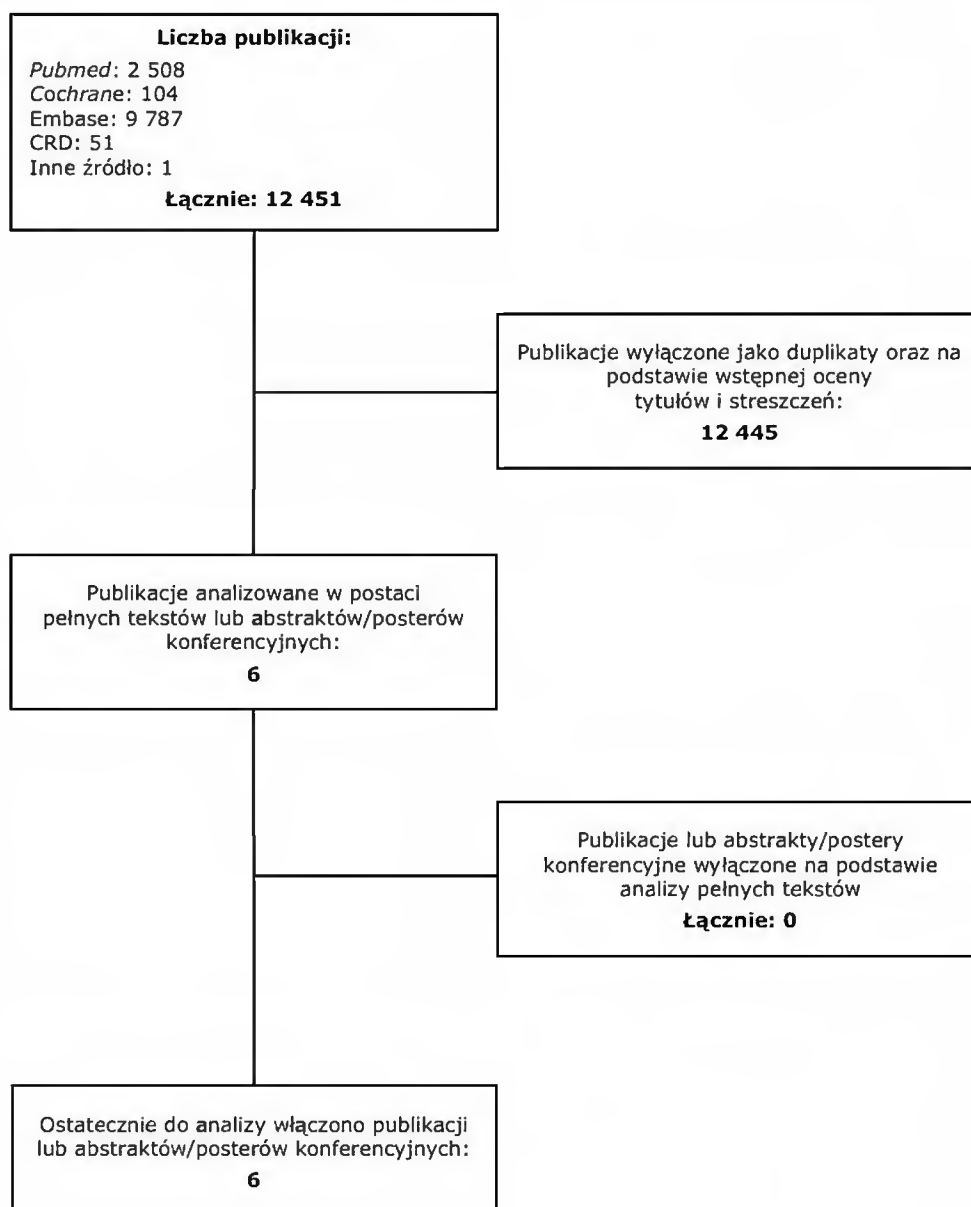
Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
13.	"su011248"	0
14.	"su 10398"	0
15.	"su 010398"	0
16.	"su010398"	0
17.	"su10398"	0
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	51

6.6.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Wykres 19

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



6.6.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 85
Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu pNET

Źródło	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/ horyzont czasowy/ dyskontowanie	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe/ użyteczności	Wyniki
Rekomendacja SMC [43]	Sunitynib+BSC versus BSC	Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	CUA 10-letni horyzont czasowy	UK/ £/ społeczna	leki, monitorowanie, leczenie objawowe, opieka terminalna.	Lata życia skorygowane o jakość (QALY) Użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oparte na konwersji kwestionariusza EORTC z badania klinicznego (Raymond 2011) na standardową skalę miary użyteczności. Użyteczność w stanie „przed progresją” równa jest 0,73; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,596	Inkrementalny koszt leczenia 1 pacjenta sunitynibem: 33 518£; Inkrementalny QALY: 1,39 ICUR: 24 098£

Źródło	Interwencje	Populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy / dyskontowanie	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe / użyteczności	Wyniki
Soares 2012 (poster) [41]	Sunitynib+BSC versus PL+BSC	Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	CEA dożywotni horyzont czasowy (10 lat) 5% dla kosztów i efektów	Portugalia/€/płatnika publicznego (NHS)	koszt SUN, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4	1) LYs (przy założeniu HR dla OS 0,181 wyznaczonego metodą RPSFT): SUN + BSC: 2,76; PL + BSC: 0,93. 2) LYs (przy założeniu HR dla OS 0,499 wyznaczonego dla populacji ITT): SUN + BSC: 2,76; PL + BSC: 1,58.	1) koszty całkowite: SUN + BSC: 54 215€; PL + BSC: 10 239€. ICER: 24 035€; 2) koszty całkowite: SUN + BSC: 54 215€; PL + BSC: 13 611€. ICER: 34 387€
Johns 2012 (poster) [22]	Sunitynib+BSC versus PL+BSC	Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	CEA, CUA dożywotni horyzont czasowy (10 lat) 3,5% dla kosztów i efektów	Szkocja i Walia/£/płatnika publicznego	koszt SUN, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4	LYs (przy założeniu HR dla OS 0,24): SUN + BSC: 3,49; PL + BSC: 1,16. QALYs: SUN + BSC: 2,12; PL + BSC: 0,72 czas do progresji (m-ce): SUN + BSC: 13,25; PL + BSC: 6,89	1) koszty całkowite: SUN + BSC: 41 803 £; PL + BSC: 10 387£ koszt inkrementalny: 31 416£ ICER: 13 458£ 2) ICUR (przy założeniu HR dla OS 0,41): 36 215£

Źródło	Interwencje	Populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy / dyskontowanie	Kraj/waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe / użyteczności	Wyniki
Kansa/ 2011 (poster) [23]	Sunitynib+BSC versus PL+BSC	Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	CEA, CUA dożywotni horyzont czasowy (10 lat) 4% dla kosztów 1,5% dla efektów	Norwegia/€/ płatnika publicznego	koszt SUN, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4	Lys (przy założeniu HR dla OS dla populacji ITT): SUN + BSC: 2,97; PL + BSC: 1,64. QALYs: SUN + BSC: 1,79; PL + BSC: 1,00 PFLYs: SUN + BSC: 1,05; PL + BSC: 0,53; Użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oparte na konwersji kwestionariusza EORTC z badania klinicznego (Raymond 2011) na standardową skalę miary użyteczności. Użyteczność w stanie „przed progresją” równa jest 0,73; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,60	koszty całkowite: SUN + BSC: 4B 3BB€; PL + BSC: 7 267€ koszt inkrementalny: 41 121€ ICER: 31 067€ ICUR: 52 401€ ICUR przy założeniu HR oszacowanego metodą RPSFT z korektą o crossover: 36 571€

Źródło	Interwencje	Populacja	Technika analityczna / horyzont czasowy / dyskontowanie	Kraj/waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe / użyteczności	Wyniki
Casciano 2012 (abstrakt) [7]	ewerolimus versus sunitynib	Pacjenci z zaawansowanym, postępującym pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	CEA, CUA dożywotni horyzont czasowy bd	Stany Zjednoczone/\$/ płatnika publicznego	koszt leków, koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty badań, koszty hospitalizacji, koszty leczenia działań niepożądanych	lata życia (LYG) lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Efekty inkrementalne: 0,448 LYG; 0,304 QALY Koszt inkrementalny: 12 673\$ ICER: 28 281\$ ICUR: 41 702\$
Chi-Chan 2012 (abstrakt) [10]	Sunitynib+BSC versus PL+BSC	Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET	CEA horyzont czasowy 10 lat 5% dla kosztów i efektów	Meksyk/\$/ płatnika: Social Security Mexican Institute (IMSS)	koszt SUN, koszty BSC, koszty leczenia działań niepożądanych	lata życia (LYG) lata życia bez progresji choroby (LYGPF) lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Efekty inkrementalne: 1,18 LYG; 0,49 LYGPF 0,70 QALY Koszt inkrementalny: 20 854\$ ICER/LYG: 17 661\$ ICER/LYGPF: 42 157\$ ICUR: 29 808\$

6.7. Klasyfikacja GEP-NET

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualną, opublikowaną przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) w 2010 roku, klasyfikację nowotworów neuroendokrynnych [24, 44].

Tabela 86
Klasyfikacja WHO z 2010 r. dotycząca nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego
[24, 44]

Kryteria oceny	Grupy wg klasyfikacji WHO 2010		
	NET G1 niski stopień dojrzałości	NET G2* średni stopień dojrzałości	NEC [#] G3 wysoki stopień dojrzałości (typ wielko- lub drobno- komórkowy)
Przerzuty i naciekanie	Nieobecne	Obecne	Obecne
Stopień dojrzałości histologicznej	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Nisko zróżnicowany
Wielkość guza (cm)	od ≤ 2 do > 2	Każda	Każda
Angioinwazyjność	+/-	+	+
Ki-67 (%)	<2	3-19	>20

* NET mogą być oznaczone, jako G3, gdy indeks Ki-67 > 20%; [#]NEC – rak neuroendokrynnny; Ki-67 – indeks proliferacyjnyznaczony przeciwciałami (MIB1) przeciwko białku Ki-67; HPF – pole widzenia pod dużym powiększeniem lub 2 mm²

Guzy neuroendokrynnne trzustki, nieczynne i czynne hormonalnie, podzielono na 4 grupy według wspólnej dla GEP NET klasyfikacji WHO z 2000 roku oraz ustaleń ENETS z 2004 roku [25]. Wyróżnia ona następujące typy pNET:

- Grupa 1: wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnne stanowią w większości dwie grupy nowotworów – *insulinoma* (ok. 40% przypadków) i guzy hormonalnie nieczynne (30–35%). W zależności od rokowania dzielą się one na dwie podgrupy:
 - 1A – tworzą pNET o przebiegu łagodnym charakteryzujące się guzem ograniczonym do trzustki, średnicą poniżej 2 cm, mniej niż 2 figurami podziału w 10 dużych polach widzenia (ang. *high power field*, HPF), indeksem proliferacyjnym Ki-67 poniżej 2%;
 - 1B – stanowią guzy o niepewnym rokowaniu i małej złośliwości, które cechuje ograniczenie do trzustki, średnica powyżej 2 cm, angioinwazja i/lub naciekanie przestrzeni okołonaczyniowych lub wielkość powyżej 2 cm, powyżej 2 figur podziału na 20 HPF lub indeks proliferacyjny Ki-67 powyżej 2%. Grupę tą tworzą guzy hormonalnie nieczynne oraz czynne (łac. *gastrinoma*, *insulinoma*, *glucagonoma*, *somatostatinoma*) lub z zespołami klinicznymi wywołanymi ekotopowym wydzielaniem hormonów.
- Grupa 2: rak neuroendokrynnny wysoko zróżnicowany wykazujący cechy złośliwości, takie jak obecność przerzutów i naciekanie tkanek/narządów sąsiadujących.
- Grupa 3: rak neuroendokrynnny nisko zróżnicowany, który jest rozpoznawany w przypadkach odległych przerzutów, litych struktur i martwicy w badaniu mikroskopowym,

wysokiego indeksu proliferacyjnego Ki-67 i mitotycznego oraz często występującej akumulacji białka TP53.

Kryteria oceny mikroskopowej powyższych typów pNET przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87
Kryteria oceny mikroskopowej guzów trzustki według klasyfikacji WHO i wytycznych ENETS

Kryteria oceny	Klasyfikacja WHO			
	Grupa 1A	Grupa 1B	Grupa 2	Grupa 3
Przebieg kliniczny	Łagodny	Łagodny lub o małej złośliwości	Mała złośliwość	Wysoka złośliwość
Przerzuty	Nieobecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Naciekanie	Nieobecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Stopień dojrzałości histologicznej	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Nisko zróżnicowany
Wielkość guza (cm)	≤2	>2	Zwykle >3	Każda
Angioinwazyjność	Brak	+/-	+	+
Ki-67 (%)	<2	2	>2	>20

Zgodnie z klasyfikacją WHO 2000/ENETS do grupy wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki zalicza się: grupę 1A, grupę 1B oraz grupę 2 (według WHO 2010: pNET G1 i G2). Natomiast grupa 3 według WHO dotyczy nisko zróżnicowanych pNET.

7. SPIS TABEL

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją sunitynibu w leczeniu pNET	19
Tabela 2 Hazard względny oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)	23
Tabela 3 Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011)	24
Tabela 4 Hazard względny wystąpienia zgonu oraz mediana przeżycia całkowitego: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)	26
Tabela 5 Hazard względny wystąpienia zgonu – analiza OS z korektą na crossover: SUN+BSC vs PL+BSC (Raymond 2011 - update)	26
Tabela 6 Preparaty zawierające sunitynib (grupa limitowa: 1079.0 Sunitynib)	28
Tabela 7 Kalkulacja cen dla leku Sutent®	29
Tabela 8 Kwota refundacji i dopłata pacjenta za opakowania zawierające sunitynib stosowane w leczeniu pNET w przypadku utworzenia programu lekowego.....	29
Tabela 9 Kalkulacja kosztów 1 cyklu terapii sunitynibem w przeliczeniu na 1 pacjenta.....	30
Tabela 10 Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu lekowego	30
Tabela 11 Diagnostyka w programach lekowych z zastosowaniem sunitynibu	32
Tabela 12 Koszt monitorowania pNET: porada specjalistyczna 1-go typu w poradni onkologicznej..	32
Tabela 13 Preparaty z grupy limitowej 1026.0 „Analogi somatostatyny” stosowane w ramach chemioterapii.....	33
Tabela 14 Koszt stosowania analogów somatostatyny w ramach chemioterapii nowotworów	34
Tabela 15 Hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym.....	35
Tabela 16 Kalkulacja kosztów terapii oktreotydem w przeliczeniu na 1 pacjenta	35
Tabela 17 Koszty wybranych leków przeciwbólowych	36
Tabela 18 Dawkowanie i średnie koszty leczenia przeciwbólowego	37
Tabela 19 Zestawienie kosztów leków przeciwbólowych w poszczególnych etapach leczenia.....	37
Tabela 20 Charakterystyka świadczeń medycznych uwzględnionych w przypadku leczenia ciężkich i poważnych działań niepożądanych	38
Tabela 21 Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej w przypadku leczenia neutropenii	38
Tabela 22 Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego.....	38
Tabela 23 Charakterystyka kosztowa uwzględnionych działań niepożądanych.....	39
Tabela 24 Zestawienie częstości występowania oraz kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta) – perspektywa NFZ.....	39
Tabela 25 Zestawienie częstości występowania oraz kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta) – perspektywa wspólna.....	40
Tabela 26 Koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej	40
.....	41
.....	44

Tabela 29 Zestawienie odnalezionych użyteczności stanów zdrowia w pNET	45
Tabela 30 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry użyteczności i efektywności	46
Tabela 31 Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe	47
Tabela 32 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC dla dożywotniego horyzontu czasowego	48
Tabela 33 Zestawienie kosztów dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC dla dożywotniego horyzontu czasowego	49
Tabela 34 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ [REDACTED]	51
Tabela 35 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna [REDACTED]	52
Tabela 36 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ [REDACTED]	53
Tabela 37 Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna (z uwzględnieniem RSS).....	54
Tabela 38 Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.....	56
Tabela 39 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa NFZ [REDACTED]	59
Tabela 40 Wyniki analizy dodatkowej dla maksymalnego czasu obserwacji z badania <i>Raymond 2011</i> - update [REDACTED]	63
Tabela 41 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa wspólna [REDACTED]	64
Tabela 42 [REDACTED]	68
Tabela 43 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa NFZ [REDACTED]	69
Tabela 44 Wyniki analizy dodatkowej dla maksymalnego czasu obserwacji z badania <i>Raymond 2011</i> - update [REDACTED]	73
Tabela 45 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SUN+BSC versus PL+BSC - perspektywa wspólna [REDACTED]	74
Tabela 46 Wyniki analizy dodatkowej dla maksymalnego czasu obserwacji z badania <i>Raymond 2011</i> - update [REDACTED]	78
Tabela 47 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA [REDACTED]	79
Tabela 48 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA [REDACTED]	81
[REDACTED]	82
Tabela 50 Wyniki analizy koszty-efektywność (LYGPF) dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC	83
Tabela 51 Oceniana interwencja oraz technologie alternatywne wg rejestracji oraz dostępności w Polsce w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET [3, 35]	93
Tabela 52 Prognozowana liczba osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2015	96
Tabela 53 Kalkulacja populacji chorych z wysoko zróżnicowanym pNET w Polsce.....	96
Tabela 54 Wartości na podstawie których, oszacowano populację docelową	97

Tabela 55 Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2013-2015	98
Tabela 56 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	99
Tabela 57 Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym”	99
Tabela 58 Prognozowane udziały poszczególnych terapii w leczeniu populacji docelowej w scenariuszu „nowym”	100
Tabela 59 Cena hurtowa sunitynibu w kolejnych latach programu	102
Tabela 60 Koszty uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przypadające na 1 pacjenta w kolejnych latach horyzontu czasowego	102
Tabela 61 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	103
Tabela 62 Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym [REDACTED]	104
Tabela 63 Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym [REDACTED]	106
Tabela 64 Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości - porównanie SUN+BSC versus PL+BSC	108
Tabela 65 Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]	109
Tabela 66 Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]	111
Tabela 67 Założenia przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.....	114
Tabela 68 Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych [REDACTED]	114
Tabela 69 Przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym – wyniki analizy scenariuszy skrajnych [REDACTED]	115
Tabela 70 Zysk zdrowotny programu – zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) w populacji docelowej	118
Tabela 71 Zysk zdrowotny programu – zyskane lata życia (LYG) w populacji docelowej.....	118
Tabela 72 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....	123
Tabela 73 Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programów lekowych dla sunitynibu [35]	124
Tabela 74 Wybrane leki przeciwbólowe stosowane u chorych na nowotwory.....	126
Tabela 75 Wybrane leki stosowane w leczeniu działań niepożądanych.....	131
Tabela 76 Kalkulacja wartości użyteczności w „stanie wyjściowym”.....	135
Tabela 77 Kalkulacja wartości użyteczności w stanie „progresja choroby”	136
Tabela 78 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)	136
Tabela 79 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)	137
Tabela 80 Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> - <i>utility weight</i> (data wyszukiwania 05.11.2012 r.).....	137
Tabela 81 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.).....	139

Tabela 82 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 06.11.2012 r.)	139
Tabela 83 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)	140
Tabela 84 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 05.11.2012 r.)	141
Tabela 85 Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu pNET	144
Tabela 86 Klasyfikacja WHO z 2010 r. dotycząca nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego [24, 44]	148
Tabela 87 Kryteria oceny mikroskopowej guzów trzustki według klasyfikacji WHO i wytycznych ENETS	149

8. SPIS WYKRESÓW

.....	42
.....	43
Wykres 3 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których doszło do progresji choroby dla porównania SUN+BSC vs PL+BSC.....	50
Wykres 4	62
Wykres 5	67
Wykres 6	72
.....	77
Wykres 8 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA	80
Wykres 9 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla CUA	82
Wykres 10 Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET – scenariusz „istniejący”	100
Wykres 11 Udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych, u których doszło do progresji choroby – scenariusz „nowy”	101
Wykres 12 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ	106
Wykres 13 Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ	108
Wykres 14 Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	111
Wykres 15 Wyniki analizy wrażliwości – spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego	113
Wykres 16 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego	115
Wykres 17 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla scenariusza przyszłego - spadek (-)/wzrost (+) wydatków budżetu NFZ w stosunku do stanu podstawowego	117
Wykres 18 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	138
Wykres 19 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.....	143

9. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Struktura modelu Markowa	20
Rysunek 2 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	92

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. (ostatni dostęp 16.11.2012 r.):
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*,
<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). *Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby*. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-20/2011:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT_431_SUTENT.pdf
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby” (ostatni dostęp 5.12.2012 r.):
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/RP_20_2012_Sunitynib.pdf
5. ATC/DDD Index 2012. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (ostatni dostęp 20.11.2012 r.). http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
6. Baza: *Cost-Effectiveness Analysis Registry*: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. Casciano, R., M. Chulikavit, A. Perrin, Z. Liu, X. Wang, and L. P. Garrison. 2012. *Cost-effectiveness of everolimus vs sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States*. J Med Econ. doi:10.3111/13696998.2012.720319 [doi] (abstrakt).
8. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Sutent® (sunitynib):
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
9. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Granocyte 34® (lenograstim):
http://leki.urpl.gov.pl/files/GRANOCYTE_34.pdf
10. Chi-Chan A., Gutierrez-Colin C. I., Peniche-Otero G., Herrera-Rojas J., Mucino E., Galindo-Suarez R. M. *Cost-effectiveness of sunitinib=best supportive care for the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumors in Mexico*. Value Health 2012; 15: A218 (abstrakt).
11. Ciałkowska-Rysz A., Leppert W. *Medycyna paliatywna. Onkologia*. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Red. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Wydawnictwo Via Medica, wyd. II popr. i uzupeł. 2004: s.87-96.
12. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. *Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory*. Onkol.Prak. Klin. 2009;5,2;55-68.

13. European Medicines Agency (EMA): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000687/WC500057736.pdf
14. Falconi M., Plöckinger U., Kwekkeboom D.J., et al. *Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma*. Neuroendocrinology 2006, 84, 196-211.
15. Główny Urząd Statystyczny. *Prognoza ludności na lata 2008-2035*. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm
16. Hilgier M. *Leczenie bólu w chorobie nowotworowej*. Przew Lek 2006; 4: 36-49.
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2012 (stan na 19.11.2012 r.). <http://www.nfz.gov.pl/>
18. Ishak J., Valle J., van Cutsem E., et al. *Overall survival analysis of sunitinib after adjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors*. Poster, presented at the 8th Annual ENETs conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011.
19. Jarosz J., Lipińska M. *Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby*. Kraków 2012: Instytut Arcana (praca niepublikowana).
20. Jarzab B., Krzyżanowska-Świniarska B., Płaczekiewicz-Jankowska E. *Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego*. W: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1257-1265.
21. Jeziorski K.G., Szawłowski A.W. *Nowotwory złośliwe górnego odcinka układu pokarmowego i jelita cienkiego*. W: *Onkologia kliniczna*. Tom II. Red. Krzakowski M. Wydawnictwo medyczne Borgis, wyd. II popr. 2006: s. 867-872.
22. Johns A., Eatock M., Johal S. C *Cost-utility of sunitinib (SU) for treatment of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) in Scotland and Wales*. Neuroendocrinology 96:38. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą).
23. Kansal A., Chao R., Patyna S., et al. *Cost-effectiveness of sunitinib in patients (pts) with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) in Netherlands*. Neuroendocrinology 96:39. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą).
24. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., Lloyd R.V., Suster S. *The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, trading, and staging systems*. Nanets Guidelines, Pancreas 2010; 39:707- 712.
25. Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzekowski M., Marek B., Nasierowska-Guttmejer A., Lampe P., Sworczak K., oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. *Guzy endokrynnie trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)*. Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 68-86.
26. Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D., Jarzab B., Królicki L., Krzakowski M., Kunikowska J., Nasierowska-Guttmejer A., Nowak A., Rydzewska G., Starzyńska T., Andrzej Szawłowski¹⁰ oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. *Zalecenia diagnostyczno-lecnicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)*. Endokrynologia Polska Tom 59; Numer 1/2008 ISSN 0423-104X.

27. Kos-Kudła B., i wsp. *Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET) opracowane przez Radę Ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych*. Onkologia w praktyce klinicznej 2006, tom 2, nr 2.
28. Kos-Kudła B. *Guzy neuroendokryne układu pokarmowego*. Via Medica. Gdańsk 2010.
29. Kula Z, Domanowska E, Słupski M, Pietrzak T, Marszałek A. *Guz neuroendokryny trzustki – opis przypadku*. Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 215–220.
30. McKenzie L, van der Pol M. *Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data*. Value Health, 2009, 12(1), 167-171.
31. *National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal*. http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf (dostęp 10.12.2012).
32. *NCT00428597 A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors*. www.clinicaltrials.gov
33. Oberg K., Castellano D. *Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors*. Cancer Metastasis Rev. 2011 Mar; 30 Suppl 1:3-7.
34. Oberstein PE, Saif MW. *Novel agents in the treatment of unresectable neuroendocrine tumors*. JOP. J Pancreas (Online) 2011; 12 (4): 358-361.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=3096>
Z
36. Projekt programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer Polska Sp. z o.o) z dn. 10.12. 2012 r.
37. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. *Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.
38. Ripamonti C.I., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi69–vi77, 2011.
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 → z dnia 11 kwietnia 2012 r.
40. Rosiek V, Kos-Kudła B. *Zasady postępowania w guzach neuroendokrynych trzustki*. Gastroenterologia Praktyczna 2010; 6: 28-34.
41. Soares M., Ines M., Contente M. *Cost-effectiveness of sunitinib In patients with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors in Portugal*. Neuroendocrinology 96:13. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą).
42. Szczelbłowska D. *Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów*. Pol. Merk. Lek., 2007, XXII, 131, 437.
43. *The Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja dla leku Sutent®*: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sunitinib_Sutent_FINAL_APRIL_2011_for_website.pdf

44. The WHO Update on classification, staging, and prognosis_2010:
http://www.oncoview.tv/portals/0/linkedfiles/GEP-NETS_WHO_Update_Classification.pdf
45. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.
46. Valle J., Niccoli P., Raoul J.L., Bang Y.J., et al. *Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor*. Poster, presented at the 2011 European Multidisciplinary cancer congress, Stockholm, Sweden, September 23-27 2011.
47. World Health Organization (WHO). Cancer. WHO's pain ladder:<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html>
48. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)* - (ostatni dostęp 26.11.2012 r.): http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html
49. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia - -, „Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii”.
50. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ dnia 19 października 2012 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - „Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”.
51. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) - „Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”.
52. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) - „Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”.
53. Załącznik nr 1 do Zarządzenia 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 - „Katalog grup”.
54. Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia - „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia”.
55. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna - „Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”.
56. Załącznik Nr 5a do Zarządzenia 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 - „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”.
57. Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - „Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”.
58. Załącznik Nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010. Monitor Polski 2012 r. pozycja 836.

59. Zarządzenie Nr 79/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
60. 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.
61. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).